

SYNTHESE
UND
CHIROPTISCHE EIGENSCHAFTEN
VON
PYRANOSID-DERIVATEN

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

Jontscho Vlahov

aus Sofia (Bulgarien)

Bochum 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHESE
UND
CHIROPTISCHE EIGENSCHAFTEN
VON
PYRANOSID-DERIVATEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Jontscho Vlahov
aus Sofia (Bulgarien)

Bochum 1984

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1981 bis Februar 1984
unter der Leitung von

PROF.DR.DR.h.c.(H) GÜNTHER SNATZKE

am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.(H)G.Snatzke danke ich herzlich für die freundliche
Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für sein stetes Interesse an dieser
Dissertation, für die wissenschaftliche Unterstützung und für die Gewährung
hervorragender Arbeitsbedingungen.

Herrn Dr.R.Kunstmann (Pharmasynthese, HOECHST AG) bin ich für an-
regende Diskussionen, zahlreiche Hinweise, sowie für die Messung einiger
¹H-NMR- und Massenspektren dankbar.

Folgenden Damen und Herren danke ich herzlich für ihre Unterstützung:

Herr Dr.A.Lipták (Kossuth-Lajós Universität, Debrecen) stellte alle Zucker-Derivate für die CD-Messungen zur Verfügung.

Frau Dr.J.Frelek übernahm die Anleitung zur Messung der CD-Spektren.

Herr Dr.W.Dietrich, Herr H.J.Hartmann, Frau L.Hermsdorf und

Frau I.Dröge führten die Messungen der NMR-Spektren durch.

Herr Dr.D.Müller und seine Mitarbeiter fertigten die Massenspektren an.

Fräulein K.Bartholomäus führte die Elementaranalysen durch.

Frau M.Weiffen, Frau H.Schneider und Fräulein P.Hirschberg danke ich für die aufwendige Tipparbeit und die Berücksichtigung meiner Wünsche.

Der HOECHST AG danke ich sehr für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
Alk	Alkyl
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
BSA	N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cl	Chemische Ionisation
d	Dublett
DBN	1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
h	Stunde
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LS	Lewis-Säure
m	Multiplett
MCBS	m-Chlorbenzoesäure
MCPBS	m-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minute(n)
NBS	N-Bromsuccinimid
Nu	Nucleophil
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
q	Quadruplett

R	Rest
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TEBA	Benzyltriethylammoniumchlorid
THF	Tetrahydrofuran
X	Halogen

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Synthesewege	2
2.1.	Einführende Bemerkungen	2
2.2.	Darstellung von N-Glycosiden (Glycosylamine)	5
2.2.1.	Literaturübersicht	5
2.2.2.	Synthese von N-Glucosid- und N-Glucosiduronsäure-Derivaten aus aktivierten N-Arylamiden	7
2.2.3.	Andere Möglichkeiten, die zu N-Glucosiduronsäure-Derivaten führen können	21
2.2.3.1.	1-Amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester als Stickstoff-Nucleophil?	21
2.2.3.2.	Anwendung der Phase-Transfer-Bedingungen in der Synthese von O-acetylierten N-Glucuroniden	22
2.3.	Synthesen von O-Glucuroniden mit β -Konfiguration am C-1	23
2.3.1.	Literaturübersicht	23
2.3.2.	Über eine verbesserte Synthese von β -O-Glucosiduronsäure-Derivaten	26
2.3.3.	Darstellung von β -O-Glycosiden aus stickstoffhaltigen, sterisch gehinderten Alkoholen	32
2.3.4.	Ein Versuch für neuartige C-O-Verknüpfungen in der Glycosid-Synthese	35
2.3.4.1.	Syntheseplanung	35
2.3.4.2.	Durchführung der Synthese mit einer intramolekularen Cyclisierung	37
2.4.	Ein Versuch 1,2-Anhydro-3,4-di-O-acyl- α -D-glucopyranuronsäure-methylester darzustellen	39

2.4.1.	Literaturübersicht der wenigen 1,2-Anhydro-Zuckerderivate	41
2.4.2.	Synthesedurchführung	43
2.5.	Darstellung von 1 α -Hydroperoxy-Zuckerderivaten	49
3.	Chiroptische Eigenschaften der in-situ Komplexe, gebildet aus Zucker-Glykolen und $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$	51
3.1.	Die Struktur der Komplexe	52
3.2.	Die Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration und dem CD	56
3.2.1.	Vic-Diole	56
3.2.2.	1,3-Diole	63
3.2.3.	Einige ähnliche Diole	65
4.	Zusammenfassung	68
5.	Experimenteller Teil	70
5.1.	Vorbemerkungen	70
5.2.	Synthesevorschriften	72
6.	Literaturverzeichnis	113

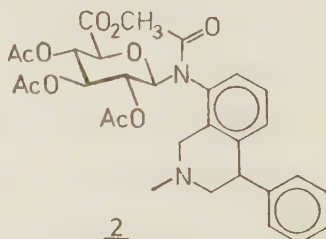
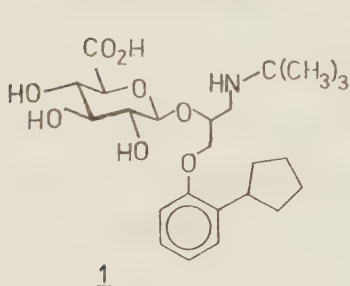
1. Einleitung

Die Glycoside bilden eine in der Natur weitverbreitete Gruppe von organischen Verbindungen, in denen Mono- oder Oligosaccharide acetalartig mit Hydroxylgruppen von Alkoholen oder Phenolen (O-Glycoside) bzw. mit Aminogruppen (N-Glycoside) verknüpft sind. Die saure Hydrolyse spaltet das Glycosid in einen Zucker (Glycon) und zuckerfreien Anteil, der als Aglycon oder Genin bezeichnet wird. Ferner sind die Glycoside je nach beteiligten Zuckern in einzelnen Gruppen untergeordnet, z.B. Glucoside - die Glycoside der Glucose, Galaktoside - die Glycoside der Galaktose. Glucuronide - die Glycoside der Glucuronsäure usw. Letztere spielt im tierischen und menschlichen Stoffwechsel eine wichtige Rolle - sie ist Konjugationspartner körperfremder und körpereigener Stoffe, vor allem von Alkohol, Phenolen und Aminen, die in "gepaarter" Form als Glucuronsäure-konjugate (Glucuronide) ausgeschieden werden.

Die Glycosidesynthese war und bleibt die größte persönliche Herausforderung für den Zuckerchemiker. Das Bedürfnis nach Verbindungen mit immer komplizierterer Zusammensetzung erfordert ein ständiges Vervollkommen von alten und die Entwicklung von neuen synthetischen Methoden, die zur Kreativität der Zuckerchemie einen entscheidenden Beitrag leisten. Der Suche nach Prozeduren, die zur effektiven Kondensation von Glycosidierungsprodukten und äquimolaren Mengen von Aglyconen mit hoher Stereospezifität an Pyranosidring und an der gewünschten anomeren Konfiguration führen, haben viele Synthetiker ihr professionelles Arbeitsgebiet gewidmet.

Der Schwerpunkt der vorgestellten Dissertation liegt in der Darstellung einiger Glucuronide und Glucoside von Alkoholen und aroma-

tischen Aminen durch modifizierte wohlbekannte Reaktionen oder durch neuartige Verknüpfungen an dem anomeren Zentrum. Es werden z.B. die Verbindungen 1 und 2 hergestellt, wobei 1 der freie Metabolit und 2 der peracetylierte Metabolit der entsprechenden pharmazeutischen Präparate sind, die in der Humantherapie ihre breite Anwendung gefunden haben.



Es werden auch kurz einige mißlungene Synthesewege beschrieben, um die Vielfalt der angewandten Methoden aufzuzeigen.

Ferner bildet der Circular dichroismus der cottonogenen Derivate von Monosacchariden, die zwei freie Hydroxylgruppen haben, mit dem Komplex $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$ den abschließenden, aber nicht den letztstehenden Teil dieser Arbeit. Die in situ gebildeten optisch aktiven Komplexe zeigen Cotton-Effekte, die der empirischen Bestimmung der absoluten Konformation in entsprechenden Monosacchariden dienen können.

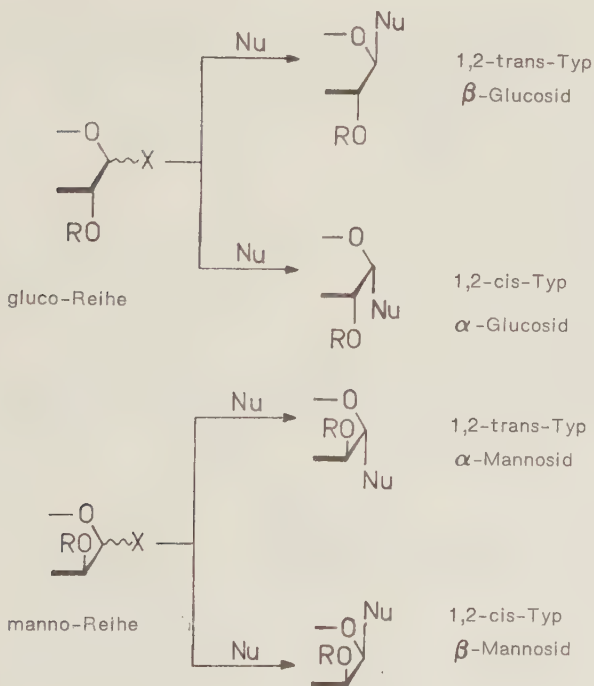
2. Synthesewege

2.1 Einführende Bemerkungen

Die Methoden der Glycosidsynthese sind auf den Angriff des nucleophilen Aglycons an dem anomeren Zentrum des Kohlenhydratderivates zurückzuführen. Dabei entstehen in der Glycopyranosidreihe je nach Art der Verknüpfung zwei Typen von Verbindungen:

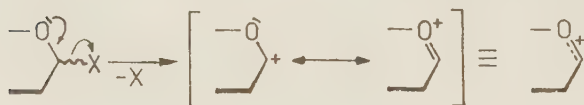
A: mit 1,2-trans-Zuordnung der Substituenten im Kohlenhydratring

B: mit 1,2-cis-Zuordnung

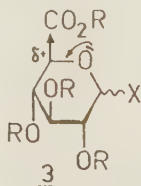


In der vorliegenden Arbeit kommen nur solche Synthesewege in Betracht, die zu einer 1,2-trans-glycopyranosidischen Bindung im Endprodukt

führen. Dabei begrenzt man sich auf zwei Vertreter der gluco-Reihe: D-Glucopyranuronsäure und D-Glucopyranose, in denen die an der Reaktion unbeteiligten Hydroxy-Gruppen als Ester geschützt sind. Die treibende Kraft ist hier die Reaktivität des anomeren Zentrums, die durch Nachbarschaft des Ringsauerstoffatoms zu erklären ist. Es begünstigt die Heterolyse durch Stabilisierung des intermediär gebildeten Carbokationes:



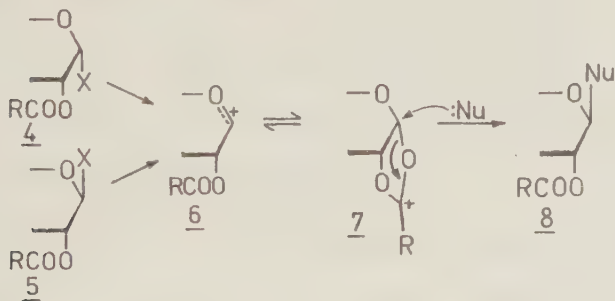
Dieser Prozeß ist stärker bei Glucosederivaten in Vergleich zu Glucuronsäureverbindungen 3 ausgeprägt, weil die Carboxy-Gruppe eine positive Ladung an C-5-Atom hervorruft, die die Elektronendichte des Ringsauerstoffatoms zum Teil in ungewünschte Richtung umarrangiert:



Deshalb sind in diesem Fall die Reaktionsbedingungen härter und die Ausbeuten oft niedriger.

Da ein Acylrest das H-Atom an 2-OH ersetzt, reagieren alle verwendeten Glucopyranosylderivate nach Abspaltung der Abgangsgruppe an dem

anomeren C-1 ähnlich: Wie die α -Form 4 gibt auch die β -Form 5 über das Carbokation 6 das Dioxocarbenium-Ion (Acyloxonium-Ion) 7, das gegenüber dem reaktiveren Oxocarbenium-Ion 6 stabilisiert ist.¹⁾ So wird die α -Seite durch Nachbargruppenbeteiligung intramolekular abgeschirmt. Ein externes Nucleophil hat die Möglichkeit nur trans zu dieser Nachbargruppe einzutreten, d.h. aus sterischen Gründen ist in dem neugebildeten Molekül 8 die β -Konfiguration an C-1 bevorzugt:



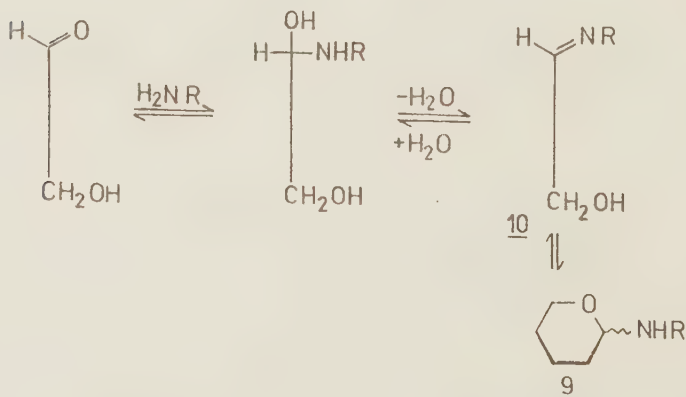
Als Reaktionspartner der elektrophilen Spezies 7 werden in dieser Arbeit verschiedene Stickstoff- und Sauerstoffnucleophile gewählt, die zum Teil zu einigen bis jetzt unbekannten Glycosiden führen.

2.2 Darstellung von N-Glycosiden (Glycosylaminen)

2.2.1 Literaturübersicht:

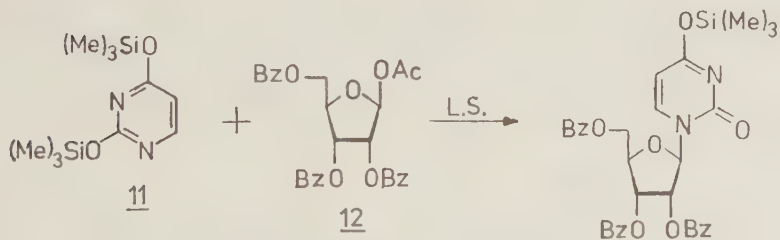
Viele Zuckerderivate, die in der Natur eine wichtige Rolle spielen, enthalten Stickstoffatome, z.B.: Nucleinsäuren, Coenzyme, Polysaccharide, einige Viruskomponenten und bestimmte Mitglieder der Vitamin B-Gruppe. Die erste synthetische Verbindung, in der ein Stickstoffatom am anomeren Zentrum verknüpft ist, wurde von Schiff²⁾ hergestellt, der ein glasartiges

Produkt nach Erhitzen von Anilin oder p-Toluidin mit trockener Glucose erhielt. Die allgemeine Methode, die bis heute noch verwendet wird und von Sorokin³⁾ beschrieben ist, besteht im Zusammenmischen des Amins und des reduzierenden Zuckers in siedendem Methanol oder Ethanol, das bis zu 10% Wasser enthalten kann. Diese Kondensation kann durch kleine Mengen Säure katalysiert werden.⁴⁾ Auch sehr schwache Basen wie o-Nitroanilin reagieren ähnlich mit einem Kohlenhydrat, aber erst nach Zugabe von Ammoniumchlorid⁵⁾. Auf diese Art wurden N-Glycosiden von relativ einfachen primären und sekundären Alkyl- und Arylaminen, die im Allgemeinen labil sind, hergestellt, was auf die Grenzen der Methode hinweist. Soweit kristalline Kondensationsprodukte vorliegen, handelt es sich um Glycopyranosylamine 9, die in Lösung aber im Unterschied zu den O- und S-Glycosiden Mutarotation zeigen. Die N-Glycosiden stehen also mit den entsprechenden Schiff'schen Basen (Imine) 10 im Gleichgewicht, das zu Gunsten der cyclischen Verbindungen 9 liegt und auf folgenden Kondensationsmechanismus deutet:



Bei bestimmten Reaktionsbedingungen kann aber die acyclische Struktur für zahlreiche Umlagerungen, die zu unerwünschten Endprodukten führen,

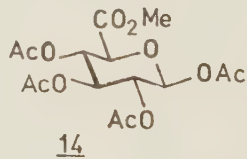
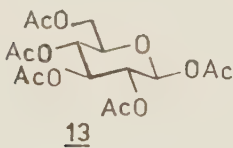
verantwortlich sein. Das alles macht diesen unkomplizierten Syntheseweg besonders für polyfunktionelle und sterisch gehinderte Amine oft unzugänglich. Manche indirekte Methoden, bei denen man an der anomeren Stelle aktivierten und entsprechend geschützten Zucker verwendet, haben sich in solchen Fällen als besonders nützlich erwiesen. Als klassisches Beispiel solcher Prozedur ist das Erhitzen des Amins mit O-Acetylglycosylhalogenid⁶⁾ und nachfolgende Deacetylierung des Produkts erwähnenswert. Diese Disposition spiegelt sich auch in der Hilbert-Johnson-Reaktion wider⁷⁾ die die Möglichkeit zur Synthese C—N-glycosidischer Bindungen bei vielen Nucleosiden bietet. Die wichtigste Verbesserung dieser Methode ergibt sich bei Verwendung von silylierten Heterocyclen 11, geschützten 1-O-Acyl- oder 1-O-Alkylzuckern 12 und verschiedenen Lewis-säuren als Friedel-Crafts-Katalysatoren⁸⁾:



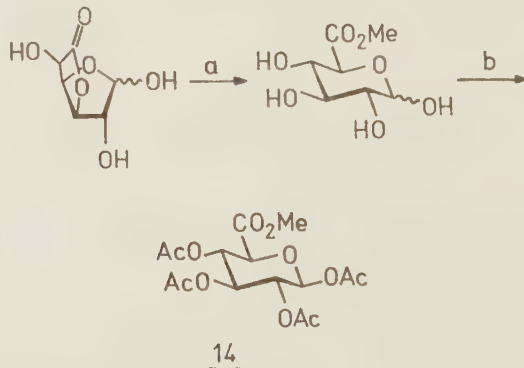
2.2.2 Synthese von N-Glucosid- und N-Glucosiduronsäure-Derivaten aus aktivierten N-Acyllamiden

Während das Problem des Aufbaus der glycosidischen Bindung von Nucleosiden durch die obengenannten Verfahren als gelöst betrachtet

werden kann und die Ausbeuten dabei groß sind, kann man dasselbe für andere indirekte N-Glycosidierungen nicht behaupten. Im folgenden wird über eine ähnliche Reaktion, mit der N-Aryl-Glycoside mit zum Teil recht großen Ausbeuten zugänglich sind, berichtet. Als Zuckerkomponenten sind die peracetylierten Derivate von β -D-Glucopyranose 13 und β -D-Glucopyranuronsäure-methylester 14 ausgewählt, was aber nicht die Anwendungsbreite begrenzt.



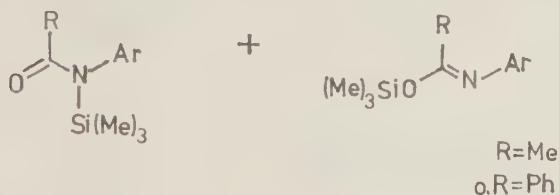
Neben ihrer Stabilität haben diese Edukte den Vorteil, daß sie leicht zugänglich sind: 13 ist kommerziell erhältlich und 14 ist durch "Einpotf"-Reaktion⁹⁾ aus käuflichem (D)-Glucuronsäure-3,6-lacton leicht zu gewinnen:



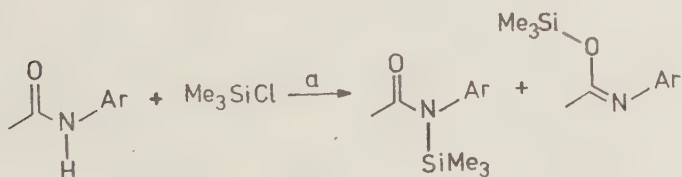
a) MeONa , MeOH

b) Ac_2O , HClO_4

Die anderen Reaktionspartner sind Trimethylsilyl-Derivate verschiedener N-Arylamide. Es ist schon lange bekannt¹⁰⁾, daß solche Verbindungen als Gemisch von N- und O-silylierten Isomeren existieren:



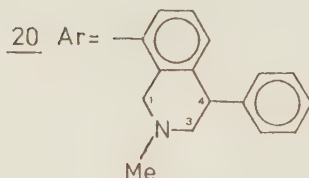
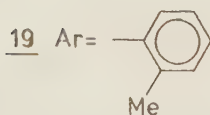
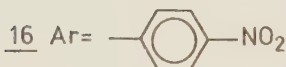
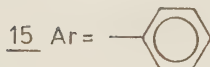
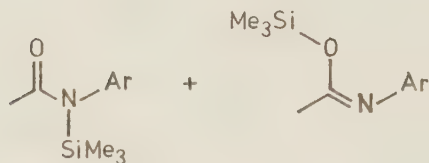
Das Verhältnis der beiden zueinander ist stark von den Substituenten abhängig: elektronenziehende Gruppen im aromatischen Ring begünstigen die Bildung des O-Silyl-Derivats, elektronenschiebende die des N-Silyl-Isomeren¹¹⁾. Diese Silyl-Derivate sind sehr leicht aus dem entsprechenden N-Arylacetamiden und Trimethylsilylchlorid in Anwesenheit von organischen Basen wie z.B. Triethylamin zugänglich¹²⁾:



a) Et_3N , C_6H_6 , Δ

Die beiden Isomeren können miteinander im tautomeren Gleichgewicht stehen, was aus der Temperaturabhängigkeit ihrer ^1H -NMR-Spektren folgt¹⁰⁾. Um den Anwendungsbereich des Verfahrens auszutesten, sind

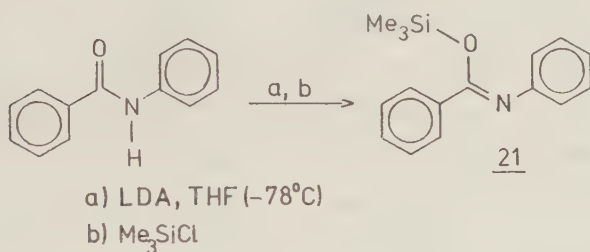
folgende Trimethylsilyl-Derivate 15 - 20 synthetisiert worden:



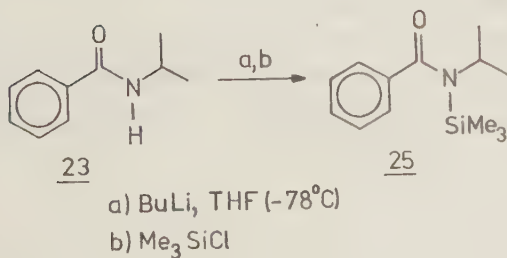
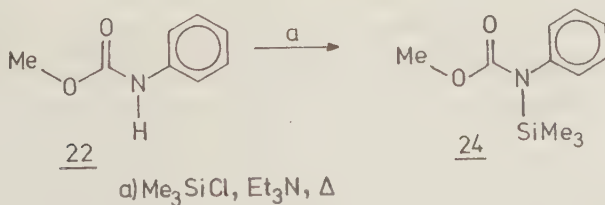
Davon ist 20 das Trimethylsilyl-Derivat von N-acetyliertem Nominfenin, dessen Hydrogenmaleinat als Antidepressivum unter dem Namen

Alival^R im Handel ist.

Anstelle des N-Acetyl-Restes kann auch der N-Benzoyl-Rest verwendet werden. Das dabei entstehende O-Silyl-Isomer 21 ist durch die Konjugation der C-N-Imidatdoppelbindung und der beiden Aromaten favorisiert und wird als einziges Reaktionsprodukt isoliert:



N-Arylcarbamate 22¹³⁾, N-Alkylbenzamide 23 und N-Alkylformamide lassen sich zwar ebenfalls silylieren, ergeben aber ausschließlich die N-Silyl-Derivate, was dann den nachfolgenden Glykosidierungsschritt unmöglich macht.



In Tabelle 1 sind die Ausbeuten der Silylierungsreaktionen, die Siedepunkte der Trimethylsilyl-Derivate und das ungefähre Verhältnis von O- zu N-silylierten Isomeren (CDCl_3 ^{a)}) zusammengestellt.

Tabelle 1: Übersicht über die dargestellten Silylderivate

Verbindungen	Ausbeuten %	Siedepunkt (°C)(mmHg)	Siedepunkt (°C)(mmHg)-Lit	O-Si/N-Si
<u>15</u>	73	109-110 (18)	105 (13) ¹¹⁾	1/3
<u>16</u>	80	102-103 (0,1)	135-140 (1) ¹¹⁾	nur O-Si
<u>17</u>	60	137 (16)	98 (2) ¹¹⁾	3/1
<u>18</u>	58	150 (18)	112-115(1,5) ¹¹⁾	nur N-Si
<u>19</u>	55	122-123 (19)	-	1/2
<u>20</u>	37	190-193 (0,6)	-	2/3
<u>21</u>	65	118-120 (0,2)	-	nur O-Si
<u>24</u>	57	96-97 (1,5)	100-102(2)	nur N-Si
<u>25</u>	60	51-52 (0,01)	-	nur N-Si

Außer im ^1H -NMR-Spektrum läßt sich die Existenz der beiden isomeren Trimethylsilyl-Derivate auch im ^{13}C -NMR-Spektrum feststellen, da das Amid-C ein Signal bei etwa 176 ppm gibt, das Imidat-C hingegen bei etwa 160 ppm. In Tabelle 2 sind die ^{13}C -Verschiebungen der Amid-, Imidat-C-Atome, sowie der C-Atome der Methyl-Gruppen in den silylierten Acetaniliden 15 - 20 zusammengefaßt.

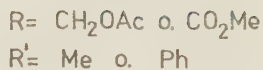
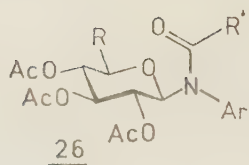
a) bestimmt aus dem Verhältnis der Signalgrößen in ^1H -NMR-Spektren der beiden Trimethylsilyl-Spezies

Tab. 2: ^{13}C -Kernspinresonanzen verschiedener O-Silylierter N-Aryl-anilid-Derivate (stets in CDCl_3 , TMS als interner Standard)

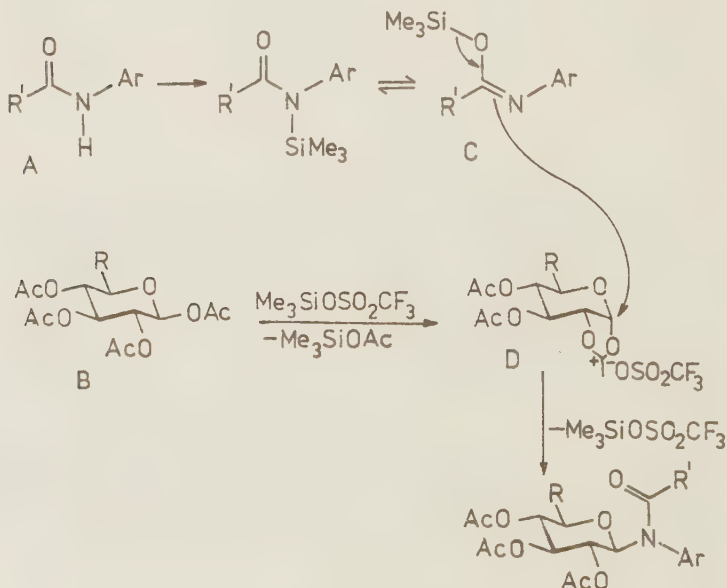
Verbindungen	Betrachtete C-Atome	$\begin{array}{c} \text{SiMe}_3 \\ \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{CO}-\overset{1}{\underset{2}{\text{C}}}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{SiMe}_3 \\ \\ \text{Ar}-\text{N}=\overset{1}{\underset{2}{\text{C}}}-\text{CH}_3 \end{array}$
<u>15</u>	C - 1	175,3	160,3
	C - 2	23,0	16,9
<u>16</u>	C - 1	-	160,9
	C - 2	23,1(Spuren)	17,8
<u>17</u>	C - 1	176,6	160,9
	C - 2	23,4	17,3
<u>18</u>	C - 1	177,0	-
	C - 2	22,9	17,2(Spuren)
<u>19</u>	C - 1	176,6	160,7
	C - 2	22,7	17,9
<u>20</u>	C - 1	176,9	160,8
	C - 2	22,9	17,8

in den Massenspektren, außer in denen der Verbindungen 18, 24 und 25, läßt sich immer das für O-Silylverbindungen typische Fragment $(\text{M} - \text{OSiMe}_3)^+$ beobachten.

Das Gemisch der so gebildeten Silyl-Isomeren wird in Dichlorethan unter Zusatz einer äquimolaren Menge von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester mit der acetylierten Zuckerderivate 13 oder 14 bei in Tab.3 beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt, wobei die gewünschten N-Acyl-N-arylglycosylamine mit allgemeiner Formel 26 entstehen:



Die treibende Kraft dieser Reaktion ist das Entstehen der zwei aktivierten Spezies C und D aus zwei stabilen Molekülen A und B. C ist das O-Silylderivat, das gegenüber dem entsprechenden Acylanilid A erhöhte Nucleophilität am Stickstoff besitzt, was durch den elektronenschiebenden Effekt der O-Si-Bindung erklärt werden kann. Im ersten Schritt der Reaktion entsteht aus B (13 oder 14) wahrscheinlich zunächst das entsprechende Acyloxoniumtriflat D, das ferner den stereochemischen Verlauf der Reaktion bestimmt. Unter diesen Bedingungen stellt sich offenbar das Gleichgewicht zwischen den beiden isomeren Silylderivaten laufend neu ein, bis vollständiger Umsatz eingetreten ist:



Im allgemeinen reagiert 13 leichter und mit besseren Ausbeuten als das Glucuronsäurederivat 14, was im Einklang mit den Überlegungen in Kap. 2.1 über Struktur 3 ist. Tabelle 3 faßt einige Reaktionsbedingungen sowie Daten der Endprodukte zusammen:

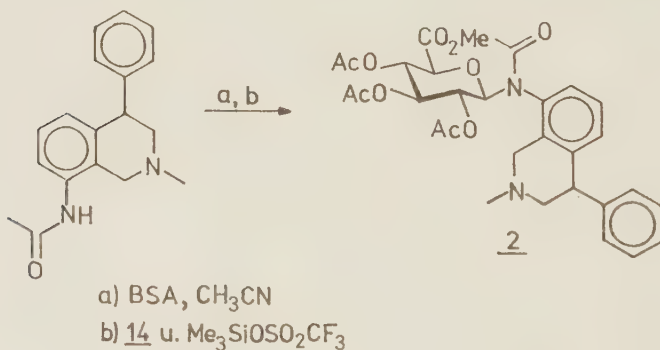
Tabelle 3: Übersicht über die dargestellten 1-N-Arylamido-1-deoxyzucker-derivate:

Ver- bindung	Ausgangssubstanzen Zucker- derivate	Silyl- amide	Aus- beuten	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktions- dauer (h)	Schmelz- punkt (°C)
<u>27</u>	<u>13</u>	<u>15</u>	90%	RT	12	106-109
<u>28</u>	<u>13</u>	<u>16</u>	92%	RT	12	163-165
<u>29</u>	<u>13</u>	<u>17</u>	70%	RT	12	91-93
-	<u>13</u>	<u>18</u>	0%	RT od.80	24	-
<u>30</u>	<u>13</u>	<u>19</u>	40%	RT	12	57-68
<u>31</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	80%	60	8	143-145
<u>32</u>	<u>14</u>	<u>17</u>	58%	60	8	127-129
-	<u>14</u>	<u>18</u>	0%	60 od.80	10	-
<u>33</u>	<u>14</u>	<u>19</u>	30%	60	8	59-67
<u>2</u>	<u>14</u>	<u>20</u>	8%	80	8	71-89
<u>34</u>	<u>14</u>	<u>21</u>	85%	60	8	145-147
-	<u>14</u>	<u>24</u>	0%	80	12	-
-	<u>14</u>	<u>25</u>	0%	80	12	-

Das p-Methoxy-Derivat 18, sowie die silylierten N-Arylcarbamat 24 und N-Alkylbenzamid 25, die nur in der N-Silylamidform existieren,

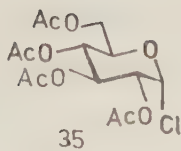
reagieren erwartungsgemäss unter diesen Bedingungen nicht mit 13 oder 14.

Alle Silylamide sind äusserst feuchtigkeitsempfindlich. Deshalb ist es sehr sinnvoll die N-Glycosidierung so zu gestalten, daß man ihre Isolierung vermeiden kann. In der Tat lassen sich Acetanilid oder N-acetyliertes Nomifensin in "Eintopf"-Reaktion bei sukzessivem Behandeln mit N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid und Glucuronsäureedukt 14 in die entsprechenden 1-N-Arylamido-1-deoxyzucker-Derivate 31 und 2 überführen:



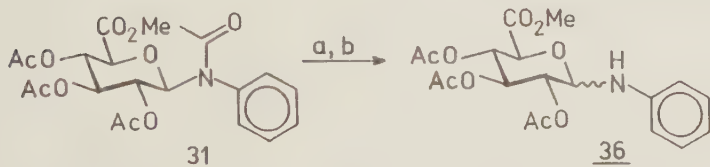
Dabei steigt die Gesamtausbeute von 2 über die beiden Reaktionsschritte auf 15% und bei Verbindung 31 beträgt sie 75%, was eindeutig für den Vorteil dieses "Eintopf"-Verfahrens spricht.

Der Versuch, aus 13 ein Oxocarbenium-Ion vom Typ 6 mit SnCl₄ als Friedel-Crafts-Katalysator zu erzeugen und es mit dem silylierten Amid 15 zu verknüpfen, führt leider zum entsprechenden 1-Deoxy-1-chlorderivat 35.



Ein sehr empfindlicher Punkt des Gesamtsyntheseweges, der zu den N-Glycosiden führt, ist das Deblockieren der Schutzgruppen in den 1-(N-Acyl-N-arylamino)-1-deoxy-β-D-glycopyranosid-Derivaten 2 und 27-34. Diese Prozesse wurden am Beispiel 31 näher untersucht:

A. Die selektive Entacetylierung am Stickstoff ohne Verseifung der Acetat-Gruppen und des Methylesters ist durch sukzessive Behandlung von 31 mit frisch hergestelltem Triethyloxonium-tetrafluoroborat¹⁵⁾ und kalter wässriger NaHCO₃-Lösung gewährleistet¹⁶⁾. Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel entsteht ein Gemisch der entsprechenden anomeren N-Phenylglycopyranosylamine 36:

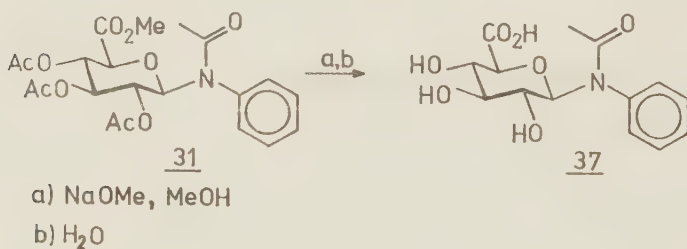


a) Et₃OBF₄, CH₂Cl₂

b) NaHCO₃, H₂O

B. Die Ester-Gruppen können selektiv verseift werden, indem man 31 erst mit Natriummethylat in trockenem Methanol und nach anschließen- dem Einengen i.Vak. mit Wasser bei 4 °C behandelt. Dabei wird die Amid-

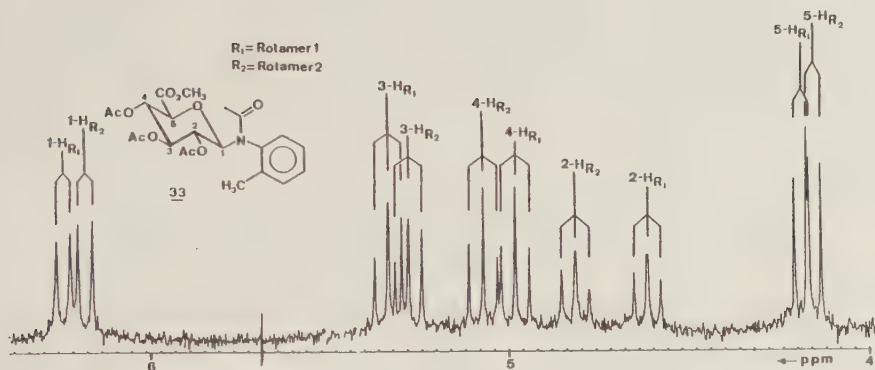
Gruppe nicht angegriffen und es entsteht die relativ stabile 1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-1-deoxy- β -D-glucopyranuronsäure 37 (zum Vergleich siehe auch Lit.^{17,18}).



C. Eine vollständige Hydrolyse aller Schutzgruppen in 31 ist bis jetzt fehlgeschlagen: Anstatt des entsprechenden freien Glucuronsäurekonjugates wird mit Bariumhydroxid in abs. Ethanol nach Ausscheiden von Anilin aus 31 ein wüstes Reaktionsgemisch gebildet, was weitere Aufarbeitung unmöglich macht und durch die große Instabilität der N-Glucuronide bedingt ist.

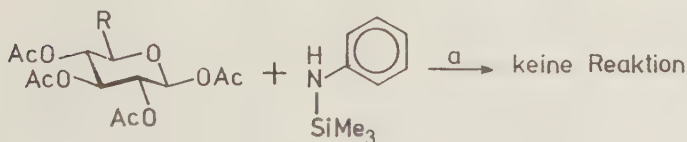
Die Strukturen der Verbindungen 2 und 27-37 werden durch ihre IR-, Massen- und ¹H-NMR-Spektren bewiesen. Für die ortho-substituierten Verbindungen 2, 30 und 33 findet man in den ¹H-NMR-Spektren zwei voneinander unabhängige Signale für das Proton an C-1, beide haben aber die gleiche Kopplungskonstante mit dem Proton an C-2. Es handelt sich danach um zwei Rotationsisomere und nicht um ein Gemisch von Anomeren, von denen beide Stereoisomere unterschiedliche Kopplungen zwischen den Protonen an C-1 und C-2 haben müssen. Das Vorliegen eines solchen Gemisches erklärt auch das breite Schmelzintervall dieser Verbindungen und ist durch einen Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von 1-(N-Acetyl-N-o-toluylamino)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methyl-

ester 33 illustriert:



Die Zuordnung der ¹H-NMR-Signale und deren Kopplungskonstanten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Am Ende dieses Kapitels will ich darauf hinweisen, daß direkt silylierte Arylamine mit 13 und 14 unter ähnlichen Reaktionsbedingungen nicht reagieren:



13 R = CH₂OAc

14 R = CO₂Me

a) CF₃SO₂OSiMe₃, (CH₂)₂Cl₂

Tabelle 4

^1H -NMR-Daten (δ -Werte, Kopplungen in Hz) der Pyranosylgerüste sowie die ^1H -Signale des Aglycons
(stets in CDCl_3 ; TMS als interner Standard^{a)})

Verbindung	1 - H	2 - H	3 - H	4 - H	5 - H	6 - H	^1H -Signale des Aglycons
<u>27</u>	6,14(d)	4,64(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,9$	5,25(t)	4,94(t)	3,86(m)	4,19(m)	7,40(s,breit,4H); 6,97(s,1H)
<u>28</u>	6,13(d)	4,64(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,3$	5,27(t)	4,95(t)	3,88(m)	4,23(m)	7,41(d,2H); 3,29(d,2H) ▲
<u>29</u>	6,13(d)	4,63(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,6$	5,26(t)	4,93(t)	3,86(m)	4,20(m)	7,00(s,breit,2H); 7,41(d,2H)
<u>30</u> ^{b)} Rotamer1	6,17(d)	4,66(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,1$	5,29(t)	4,87(t)			
Rotamer2	8,09(d)	4,91(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,1$	5,13(t)	5,02(t)	3,85(m)	4,0-4,3(m)	7,00-7,43(m,4H)
<u>31</u>	6,14(d)	4,56(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,7$	5,26(t)	5,00(t)	4,16(t)		6,9(s,1H); 7,40(s,breit,4H)
<u>32</u>	6,16(d)	4,61(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,6$	5,30(t)	5,02(t)	4,18(d)		6,91(s,breit,1H); 7,43(s,breit,3H)
<u>33</u> ^{b)} Rotamer1	6,23(d)	4,62(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,7$	5,34(t)	4,98(t)	4,29(d)		
Rotamer2	6,16(d)	4,82(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,7$	5,26(t)	5,07(t)	4,15(d)		6,93-7,51(m,4H)
<u>2</u> ^{b)} Rotamer1	6,21(d)	4,86(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,6$	5,34(t)	5,07(t)	4,20(d)		2,74(m)u.2,94(m)-2H an Pos.3 ^{c)} 3,40(m,2H an Pos.1) ^{c)} ; 4,33 (t, 1H an Pos.4) ^{c)} ; 6,78-7,42(m,8H)
Rotamer2	6,10(d)	4,88(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,6$	5,30(t)	5,14(t)	4,16(d)		
<u>34</u>	6,26(d)	4,75(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,7$	5,32(t)	5,14(t)	4,20(d)		7,15-7,34(m,10H)
<u>36</u> α -Anomer ^{b)}	5,56(t)	5,19(dd) $J_{1,2} = 4,3$	5,53(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 8,2$	5,27(t)	4,58(d)		4,52(d,J mit 1-H=4,3) 6,7(d,1H); 6,95(m,2H); 7,27(m,2H)
β -Anomer ^{b)}	4,88(m)	5,13(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,1$	5,46(t)	5,29(t)	4,19(d)		4,53(s,breit)
<u>37</u>	5,81(d)	3,61(t) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,0$	2,95(t)	3,38(t)	3,95(d)		7,36(s,breit,5H)

^{a)} Alle Signale sind durch selektive Entkopplung zugeordnet.

^{b)} Es wurde ein Gemisch der beiden Isomeren gemessen.

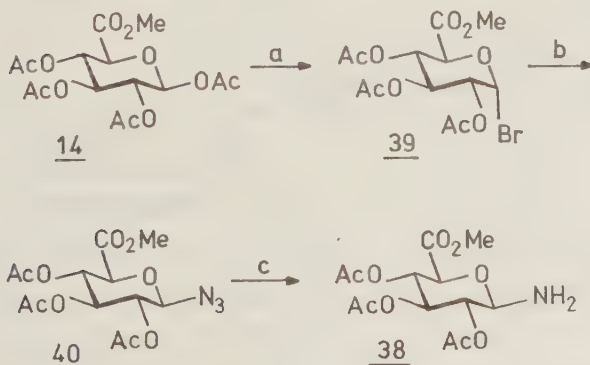
^{c)} Zum Vergleich siehe die Numerierung in Formel 20.

2.2.3 Andere Möglichkeiten, die zu N-Glucosiduronsäure-Derivaten führen können.

Hier werden einige andere Synthesewege, die zur Darstellung entsprechender 1-(N-Alkyl- oder N-Aryl-amino)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester ohne Erfolg angewandt worden sind, kurz besprechen.

2.2.3.1 1-Amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester als Stickstoff-Nucleophil?

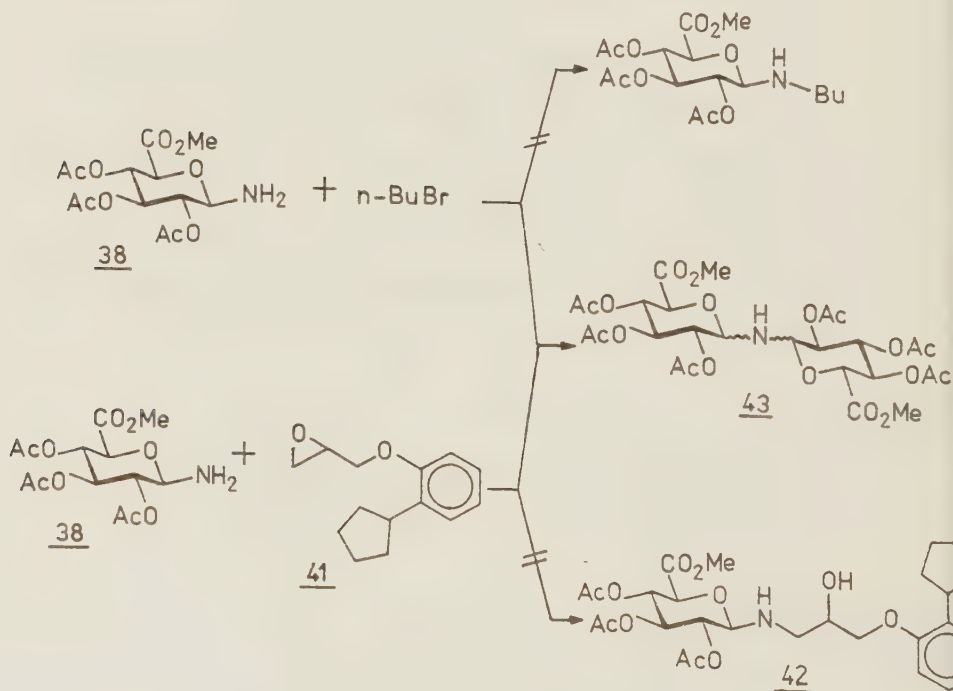
Die als Ausgangsmaterial verwendete Verbindung 38 ist aus 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 14 durch Umsetzung⁹⁾ mit HBr in Essigsäure zum 1 α -Bromderivat 39, dessen Überführung¹⁹⁾ in den 1 β -Azidozucker 40 und anschließende Hydrierung²⁰⁾ in Anwesenheit von Platin-Katalysator zugänglich:



- a) HBr, AcOH
- b) NaN₃, HCONH₂
- c) Pt-Kat., Dioxan

Als erste nucleophile Substitution wurde die Alkylierung von Amin 38 durch n-Butylbromid in Ethanol ausgetestet. Ferner wird die nucleophile

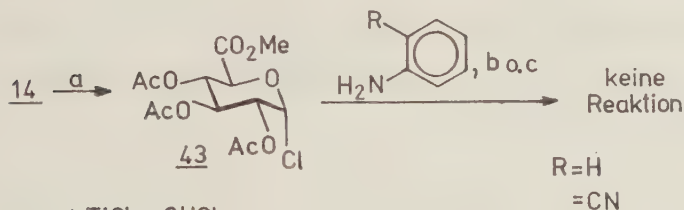
Kraft von 38 mit 3-(2-Cyclopentylphenoxy)-propenoxid 41 untersucht. Erwartungsgemäß soll das 1-Amino-3-phenoxypropan-2-ol 42, das β -adrenergisch blockierende pharmazeutische Wirkung ausüben kann^{21,22,23}, entstehen. Aber bei beiden Reaktionen wurde als einzig isolierbare Substanz das Selbstkondensationsprodukt 43 erhalten, dessen Struktur durch Schmelzpunkt²⁴ (Zersetzung), IR-²⁵ und Massenspektren gesichert ist.



2.2.3.2. Anwendung der Phasen-Transfer-Bedingungen in der Synthese von O-acetylierten N-Glucuroniden

Viele Amine lassen sich im Zweiphasensystem unter Einwirkung

von quartären Ammoniumsalzen als Katalysatoren erfolgreich alkylieren²⁶⁾. Auch in der Zuckerchemie wird in O-acetylgeschützter 1-Chlor- α -ribopyranose oder -ribofuranose die Chlor-Gruppe durch das unter solchen Bedingungen erzeugte Anion von o-Aminobenzonitril ersetzt²⁷⁾. Bei ähnlichem Ansatz mit dem aus 14 leicht zugänglichen 1 α -Chlor-D-Glucuron-säure-Derivat 43 und o-Aminobenzonitril oder Anilin waren nach stundenlangem Rühren dünnschichtchromatographisch nur die Ausgangssubstanzen nachweisbar.



a) TiCl_4 , CHCl_3

b) Bu_4NHSO_4 , NaOH , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$

c) TEBA, NaOH , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$

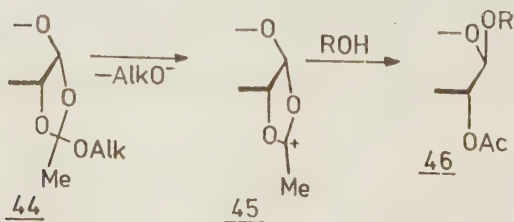
2.3. Synthese von O-Glucuroniden mit β -Konfiguration am C-1

2.3.1. Literaturübersicht

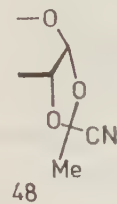
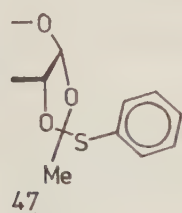
Es handelt sich im allgemeinen um solche Methoden, die zu 1,2-O-trans-Glycosiden der gluco-Reihe führen. Das klassische Verfahren, das auch heute seine breite Anwendung bei Lösen dieses Problems findet, ist die Koenigs-Knorr-Reaktion²⁸⁾ mit allen ihren Modifikationen. Als Edukt wird hierbei ein α -D-Glycopyranosylhalogenid vom Typ 39, dessen H-Atom an der 2-OH-Gruppe durch einen nachbargruppenaktiven Rest (z.B. Acetyl- oder Benzoyl-) ersetzt ist, verwendet, das in Gegenwart von Silberkataly-

sator mit Alkoholen oder Phenolen unter Inversion an der anomeren Stelle reagiert. Diese stark ausgeprägte Stereoselektivität soll man dualistisch betrachten: Einige Substitutionen an C-1 verlaufen vermutlich mit S_N2 -ähnlichem Charakter, die meisten kinetischen Untersuchungen sprechen aber für einen monomolekularen Mechanismus²⁹⁾. Hier wird zunächst das Oxocarbenium-Ion 6 gebildet, das sich in der Acyloxonium-Struktur 7 stabilisiert. Diese cyclische Zwischenstufe ist für die trans-Stellung des Aglycons zur Nachbargruppe in dem neugebildeten O-Glycosid verantwortlich. Die Silber-Katalysatoren (Ag_2O und Ag_2CO_3) haben den Nachteil, daß bei der Reaktion Wasser gebildet wird. Deshalb ist eine Zugabe von Trockenmittel wie Drierite oder neuerdings Molekularsieb notwendig. Diese Komplikation lässt sich auch umgehen, indem man den Helferich-Katalysator $Hg(CN)_2$ ³⁰⁾, der auch billiger und lichtstabil ist, verwendet. Die im Reaktionsverlauf gebildete Blausäure kann entweichen oder ist nicht störend. Bei Alkoholen mit wenig reaktiven OH-Gruppen verliert aber die $Hg(CN)_2$ -katalysierte Verknüpfung ihre Stereoselektivität - die Bildung von α -O-Glycosid deutet darauf hin, daß auch das Oxocarbenium-Ion 6 unspezifisch weiterreagiert. Weitere Katalysatoren für die Koenigs-Knorr-Synthese sind verschiedene Schwermetallsalze wie Kadmiumcarbonat³¹⁾ und Silbertriflat mit Tetramethylharnstoff oder s-Collidin als Säurefänger³²⁾.

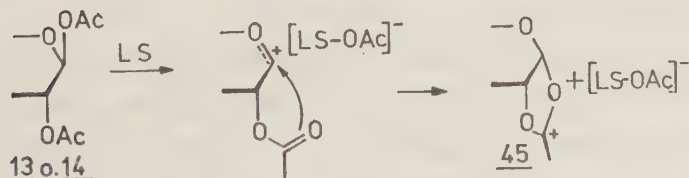
Das cyclische Acyloxonium-Ion kann auch auf anderen Reaktionswegen erzeugt werden. Eine Variante ist die von Kochetkov³³⁾ vorgeschlagene 1,2-O-Alkyl-Orthoester 44 als Edukte für β -Glykosidierung zu verwenden:



Der abgespaltene Alkohol (AlkOH) wird aus dem Reaktionsgemisch entfernt (z.B. durch Destillation), sonst kann er mit dem umzusetzenden Alkohol (ROH) konkurrieren, so daß sich zwei β -Glycoside bilden können. Auch dieses Verfahren ist weiter modifiziert: Anstelle von Orthoestern sind Thioorthoester 47³⁴⁾ oder die Cyano-Verbindung 48^{35,36)} erfolgreich als Edukte in der Glycosid-Synthese angesetzt worden.



Ein peracetyliertes Zuckerderivat (vom Typ 13 oder 14) kann unter Lewis-Säure-Katalyse die reaktive Zwischenstufe 45, die weiter mit Alkoholen oder Phenolen abgefangen wird, erzeugen.



Als Lewis-Säuren, die solche Acetat-Abspaltung am anomeren Zen-

trum hervorrufen, stehen Zinn-VI-Chlorid³⁷⁻⁴¹⁾, Eisen-III-Chlorid⁴²⁾ und Bortrifluorid-Etherat⁴³⁾ zur Wahl.

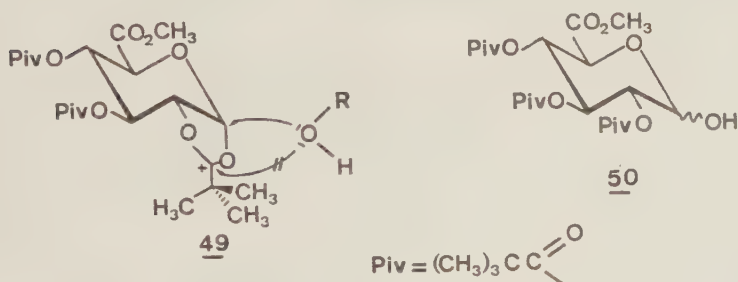
Trotz dieser relativen Vielfalt an Methoden bereitet die β -O-Glycosid-Darstellung beim Lösen von gezielten Synthese-Problemen immer noch große Schwierigkeiten: Viele sterisch gehinderte oder polyfunktionelle Alkohole reagieren entweder mit recht niedrigen Ausbeuten oder überhaupt nicht. Die letzte Bemerkung gilt besonders für die in der Natur weitverbreitete Gruppe der stickstoffhaltigen Alkohole. Unterschiedliche Zuckeredukte verhalten sich aufgrund ihrer strukturellen Differenzen nicht einheitlich: Auch in diesen Fällen ist z.B. die in Kap. 2.1. gemachte Bemerkung über die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der Glucose- und Glucuronsäure-Derivate eine zu berücksichtigende Tatsache.

2.3.2. Über eine verbesserte Synthese von β -O-Glucosiduronsäure-Derivaten

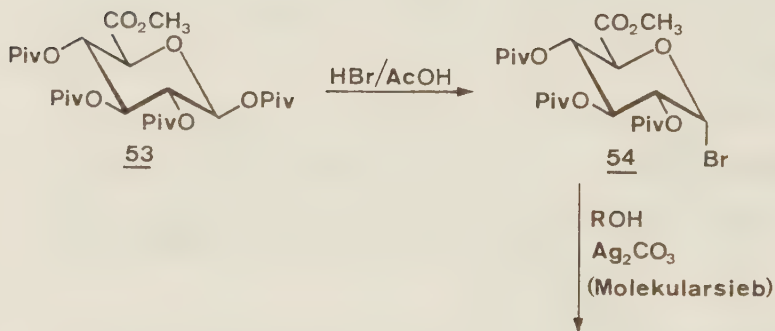
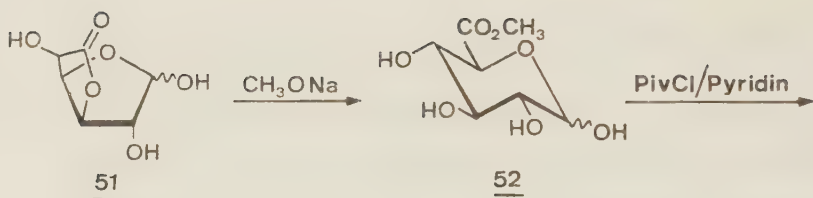
Die Koenigs-Knorr-Synthese ist auch bis heute die wichtigste Methode zur stereospezifischen Herstellung der 1,2-trans-O-Glucosiduronsäure-Verbindungen komplexer Aglycone. Bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Alkohole, wie der Steroidalkohole, bildet sich aber eine große Menge von Nebenprodukten - Orthoestern, Umesterungs- und Hydrolysederivaten - so daß die Ausbeute kaum mehr als 50% beträgt⁴⁴⁻⁴⁸⁾.

Eine jüngst⁴⁹⁾ publizierte Modifikation dieser Verfahren bei der Synthese von β -Glucosiden, wobei anstelle des Acetyl- oder Benzoylrestes die Pivaloylgruppe als Schutzgruppe benutzt wird, veranlaßte uns⁵⁰⁾, ähnliches auch für die O-Glucosiduronsäure-Derivate zu versuchen. Wie herausgefunden wurde, ist diese Reaktion in der Tat für die Synthese von β -O-Glucosiduronsäuren primärer, sekundärer (auch Steroidalkohole) und einfa-

cher tertiärer Alkohole sehr gut brauchbar, wenn auch die Reaktionszeit wegen der großen sterischen Hinderung länger als normal ist. Dafür wird aber die Bildung von Orthoestern und anderen Nebenprodukten weitgehend unterdrückt, weil der sterisch anspruchsvolle tert-Butylrest der Pivaloylgruppe am C-2 im intermediär entstehenden Acyloxoniumion 49 den nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares der Alkoholgruppe nur am C-1 erlaubt und ferner auch den stereochemischen Verlauf der Reaktion bestimmt.



Die Ausbeuten sind durchweg sehr hoch, als einziges Nebenprodukt findet sich in einigen Fällen in geringer Menge der 2,3,4-Tri-O-pivaloyl-glucuronsäure-methylester 50. Als Ausgangsmaterial dient 1-Brom-1-deoxy-2,3,4-tri-O-pivaloyl- α -D-glucopyranuronsäure-methylester 54, der aus dem (+)-D-Glucofuran-6,3-lacton 51 durch Methylierung zu 52, Überführung ins Tetra-O-pivaloylderivat 53 und anschließende Umsetzung mit HBr in Essigsäure leicht zugänglich ist. Im Gegensatz zum üblicherweise verwendeten analogen Triacetat 39 ist 54 viel stabiler und kann über längere Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden.

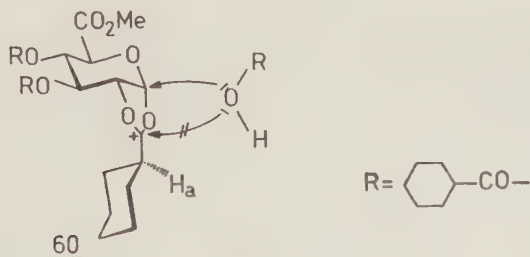


	R
<u>55</u>	CH ₃
<u>56</u>	(CH ₃) ₃ C
<u>57</u>	Cl ₃ CH ₂
<u>58</u>	2-Adamantanyl
<u>59</u>	Androst-4-en- -3-on-17β-yl

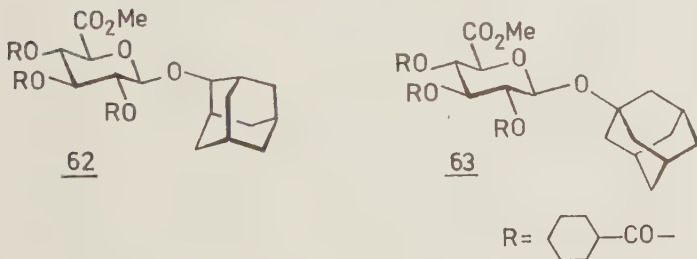
Die Glycosidierungsreaktion wurde im allgemeinen in 1,2-Dichlorethan mit Silbercarbonat und Molekularsieb (3Å) als wasserentziehendem Mittel durchgeführt. Nur bei der Darstellung des Methylglucosiduronsäurederivates 55 kann auch überschüssiges Methanol selbst als Lösungsmittel dienen.

Anstelle des Pivaloyl-Restes kann auch der Cyclohexancarbonsäure-

-Ester als Schutzgruppe verwendet werden. Der Cyclohexanring erschwert auch in diesem Fall einen nucleophilen Angriff am Acyloxoniumkohlenstoff in der Zwischenstufe 60 und drängt damit unerwünschte Bildungen von Orthoestern und Umesterungsprodukten zurück. Andererseits darf man hier kürzere Reaktionszeiten erwarten, weil bei 60 ein Wasserstoffatom (H_a) eine Methylgruppe aus 49 ersetzt, also kann man von "quasi 1/3 kleinerer sterischer Hinderung" sprechen.



Bei zu den oben beschriebenen völlig analogen Reaktionsbedingungen sind aus dem entsprechenden 1-Brom-Derivat 61 folgende β -O-Glucosiduronsäure-Verbindungen synthetisiert worden.



In Wirklichkeit sind die Reaktionszeiten nur unwesentlich kleiner, was diese Schutzgruppe nicht vorteilhafter macht und freie Hand bei der Wahl von sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen in der Koenigs-Knorr-Synthese läßt.

Ausbeuten, Reaktionszeiten und Schmelzpunkte der sieben Beispiele sind in Tabelle 5 zusammengefaßt, und Tabelle 6 gibt die Zuordnung der ^1H -NMR-Signale (vgl. Lit.^{51,52}).

Tabelle 5: Übersicht über die dargestellten Glucosiduronsäurederivate

Ausgangs- zucker	Alkohol	Haupt- produkt	Ausb.des Haupt- produkts(%)	Ausb. von 50	Reak- tions- zeit(h)	Schmp(°C)
<u>54</u>	Methanol	<u>55</u>	(quantitativ)	-	4	149-151
<u>54</u>	tert-Butanol	<u>56</u>	70	1	24	103-104
<u>54</u>	2,2,2-Trichlor- ethanol	<u>57</u>	90	(Spuren)	36	161-163
<u>54</u>	2-Adamantanol	<u>58</u>	95	-	72	164-165
<u>54</u>	Testosteron	<u>59</u>	80	5	120	170(Zers.)
<u>61</u>	2-Adamantanol	<u>62</u>	90	-	65	170-172
<u>61</u>	1-Adamantanol	<u>63</u>	80	-	70	169-171

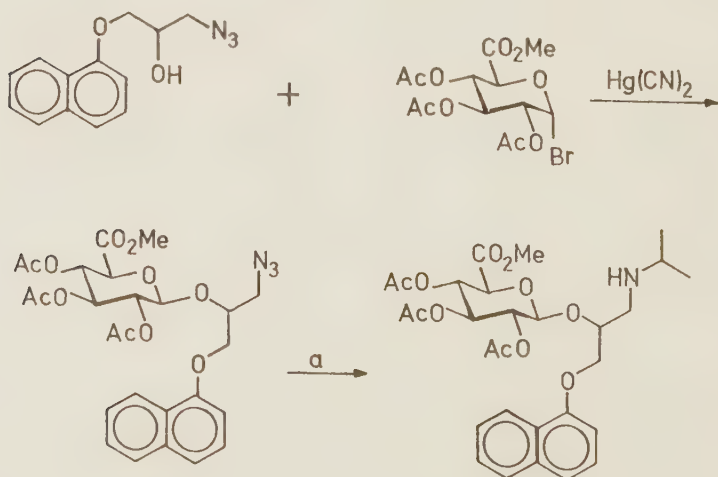
^1H -NMR-Daten (δ -Werte, Kopplungen in Hz) der Pyranosylgerüste sowie die wichtigsten ^1H -Signale des Aglycons
(stets in CDCl_3 ; TMS als interner Standard)

Verbindung	Spektrometer- frequenz(MHz)	1 - H	2 - H	3 - H	4 - H	5 - H	Die wichtigsten ^1H -Signale des Aglycons
<u>53</u>	80	5,75(d) $J_{1,2}=7,6$		5,1 - 5,5 (m)		4,18(d) $J_{4,5}=9,5$	
<u>54</u>	80	6,6(d) $J_{1,2}=4,2$	4,85(dd)	5,70(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,5$	5,29(t)	4,57(d)	
<u>55</u>	270	4,46(d) $J_{1,2}=8,7$	5,58(dd)	5,36(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,6$	5,24(t)	4,06(d)	3,5(s,3H)
<u>56</u>	270	4,78(d) $J_{1,2}=8$	5,03(dd)	5,38(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 10$	5,23(t)	5,05(d)	1,24(s,9H)
<u>57</u>	270	4,97(d) $J_{1,2}=8$	5,19(t)	5,40(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 10$	5,29(t)	4,11(d)	AB-System der beiden Protonen des Trichlorethylrestes: $J_{AB}=12$, $\nu_A - \nu_B=60,8$ Hz $\nu_A=4,41$; $\nu_B=4,19$
<u>58</u>	250	4,70(d) $J_{1,2}=8$	5,13(dd)	5,37(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9$	5,25(t)	4,07(d)	3,8; 2-H im Adamantanteil des Moleküls
<u>59</u>	250	4,65(d) $J_{1,2}=8,6$	5,08(t)	5,35(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 10$	5,22(t)	4,03(d)	5,72; 4-H im Testosterontail 3,57(t) 17 α -H
<u>50</u> α -Anomer ^{a)}	250	5,57(d) $J_{1,2}=4$	4,88(dd)	5,68(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 10$	5,20(t)	4,62(d)	
β -Anomer ^{a)}	250	4,83(d) $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 10$	5,02(t)	5,42(t)	5,24(t)	4,13(d)	
<u>61</u>	270	6,63(d) $J_{1,2}=4$	4,87(dd)	5,67(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,6$	5,23(t)	4,58(d)	
<u>62</u>	270	4,79(d) $J_{1,2}=8$	4,95(dd)	5,15(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,2$	5,26(t)	3,98(d)	3,83; 2-H im Adamantanteil
<u>63</u>	270	4,83(d) $J_{1,2}=8$	4,98(dd)	5,18(t) $J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} = 9,3$	5,29(t)	4,00(d)	2,2; 1,7

a) Es wurde ein Gemisch der beiden Anomeren gemessen.

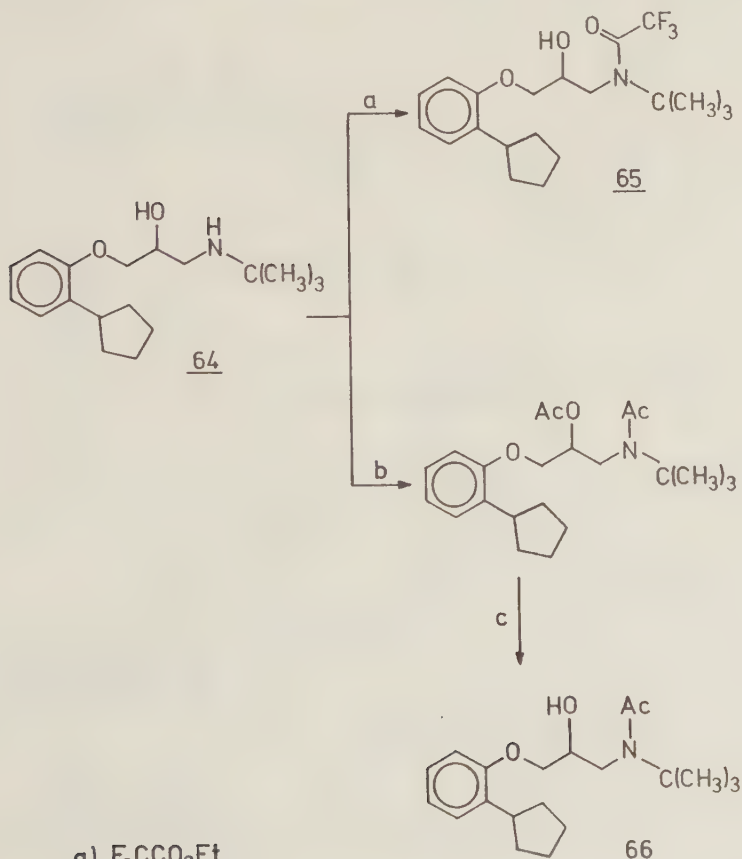
2.3.3. Darstellung von β -O-Glycosiden aus stickstoffhaltigen, sterisch gehinderten Alkoholen

Viele 1-(substituierte Amino)-3-aryloxy-2-propanole haben starke β -adrenergetisch blockierende Wirkung²¹⁻²³). Ihr Hauptmetabolit im menschlichen Organismus, wie auch in Hunden und Ratten, ist das O-Glucuronid. Die chemische Synthese von diesen O-Glucuroniden bereitet große Schwierigkeiten: Die meisten Alkohole dieser Klasse reagieren mit 1-Brom-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranuronsäure-methylester 39 aus sterischen und/oder elektronischen Gründen nicht.⁵³) Deshalb beruhen die Synthesen auf indirekten Methoden, indem man aus einem 2-Propanol das O-Glucuronid darstellt und erst dann wird die Alkylamino-Gruppe eingeführt. Dieses Vorgehen ist z.B. bei dem Aufbau des O-Glucuronides von (2R,S)-1-(1-Naphthoxy)-3-(isopropylamino)-propan-2-ol [(R,S)-Propranolol oder auch Inderal]⁵⁴) veranschaulicht:



a) Pt/H_2 , CH_3COCH_3

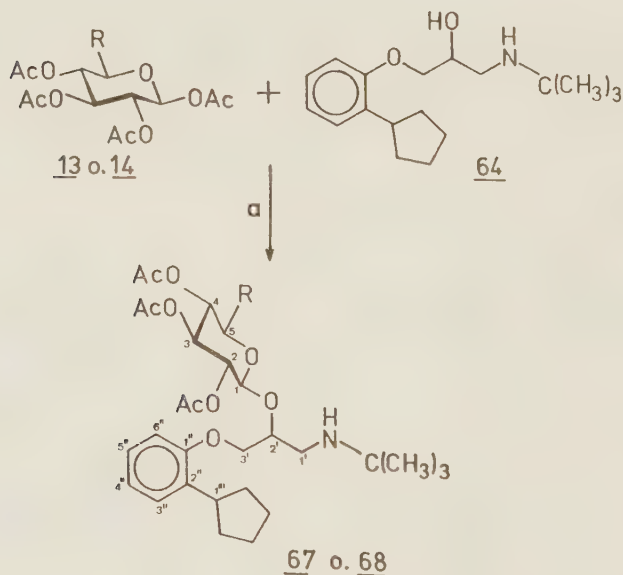
In diesem Kapitel wird über die erste direkte Darstellung solcher metabolischer O-Glucuronide berichtet. Als Modellalkohol für diese Synthese ist (2S)-1-tert-Butylamino-3-(2-cyclopentylphenoxy)-propan-2-ol (Penbutolol) 64, der sterisch noch anspruchsvoller als Propranolol ist. Zuerst wurden die konventionellen Methoden ausgetestet. Vor dem Glycosidierungsansatz war die Aminogruppe in Penbutolol nach bekanntem Verfahren als Trifluoracetamid 65 oder nach neu ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen, bei denen die größere Stabilität eines Amides im Vergleich zu einem Ester bei basischer Hydrolyse berücksichtigt wurde, selektiv geschützt.



- a) $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{Et}$
 b) Ac_2O , Pyridin
 c) K_2CO_3 , MeOH, 0°C , 40min

Diese Aminoalkohole (65 u. 66) wie auch der ungeschützte Penbutolol reagieren mit 39 oder mit dem entsprechenden 1-Brom-glucose-Derivat unter den Bedingungen der Koenigs-Knorr-Synthese erwartungsgemäß nicht. Kein Kondensationsprodukt ist auch bei Verwendung von Pivaloyl-geschütztem Derivat 54 festzustellen und die Reaktion mit den peracetylierten Verbindungen 13 u. 14 in Gegenwart von Lewis-Säuren wie SnCl_4 oder $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zeigte auch keinen Erfolg.

Erst die Anwendung des Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-esters hat dieses Problem gelöst und zwar ohne daß Schutz der Aminogruppe in 64 nötig gewesen wäre.



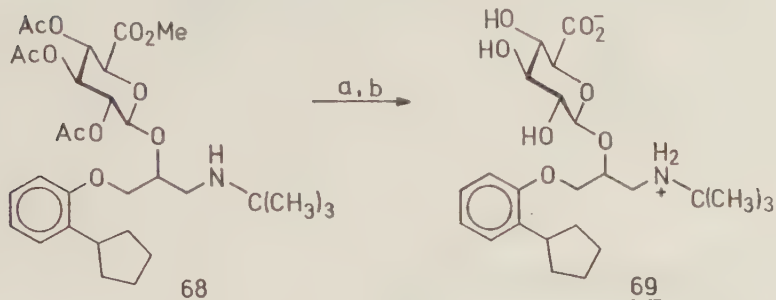
13 u. 67 $\text{R} = \text{CH}_2\text{OAc}$

14 u. 68 $\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$

a) $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{OSiMe}_3$, Molekularsieb

Die Ausbeuten sind relativ hoch: nach säulenchromatographischer

Reinigung betragen sie für 67 60% und für 68 50%. Da die neugebildete C-O-glycosidische Bindung unter basischen Bedingungen stabil ist, steht einer Hydrolyse mit Bariumhydroxid nichts im Wege.



- a) $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, Ethanol
b) H_2SO_4

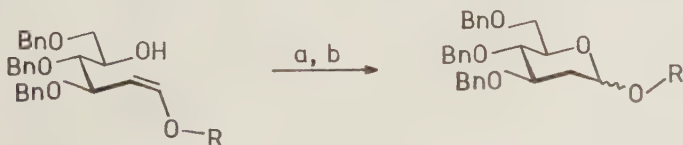
2.3.4. Ein Versuch für neuartige C-O-Verknüpfungen in der Glycosid-Synthese.

2.3.4.1. Syntheseplanung

Bei einer retrosynthetischen Betrachtung existieren für die O-Glycosid-Darstellung zwei Möglichkeiten:

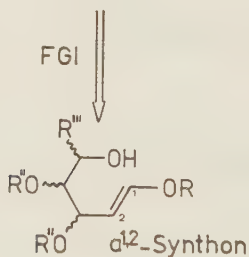
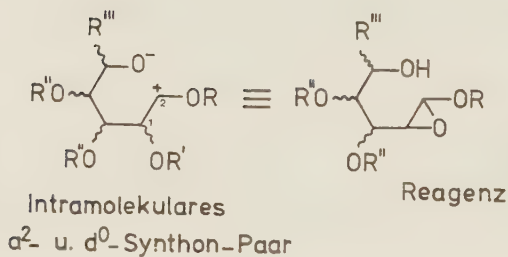
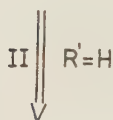
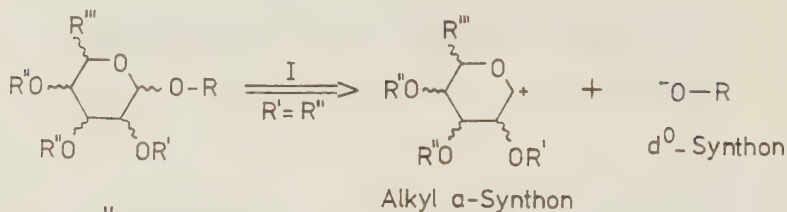
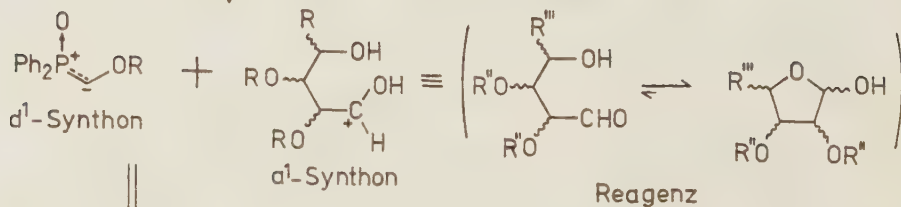
I) Mit dem fertigen Glycopyranosylring wird ein Sauerstoff-Nucleophil verknüpft. Das ist der konventionelle Weg, der zu O-Glycosiden führt.

II) Erst wurde ein sauerstoffhaltiges offenkettiges Gerüst aufgebaut, das anschließend cyclisiert wurde. Diese Methode wurde zum ersten Mal von Mukaiyama⁵⁵⁾ bei der Darstellung von 2-Deoxy-glucosiden angewandt:

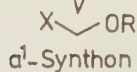


- a) Hg(II) -Salz
b) NaBH_4

Retrosynthetisches Schema der O-Glycosid-Darstellung

 α = Elektronenakzeptord = ElektronendonorRetro-Horner-
-Wittig

Umpolung

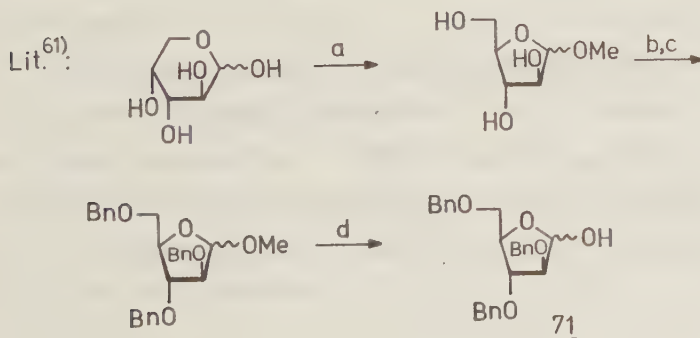
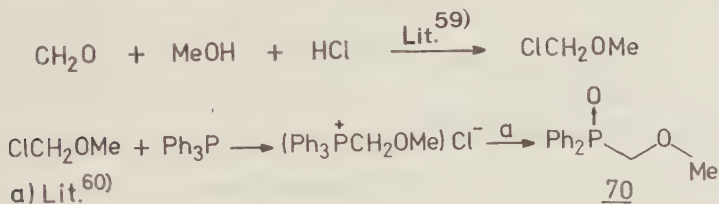


Die retrosynthetische Spaltung des Glycosides auf dem Weg II (siehe Schema der vorigen Seite) führt zu einem intramolekularen Donor(d^0)- und Akzeptor(a^2)-Synthon-Paar⁵⁶⁾. Das Reagenz, das dem a^2 -Synthon entspricht, ist ein Epoxid, welches durch die Umwandlung der funktionellen Gruppen (FGI)^{57,58)} vom entsprechenden Enolether herzustellen ist. Die Retro-Horner-Wittig-Reaktion des Olefins ergibt ein d^1 und ein a^1 -Synthon. Das Alkoxyalkylhalogenid (a^1 -Synthon) steht nach der Umpolung der Reaktivität an einem Ende der retrosynthetischen Kette und eine an der anomeren Stelle ungeschützte Furanosyl-Verbindung am anderen Ende.

2.3.4.2. Durchführung der Synthese mit einer intramolekularen

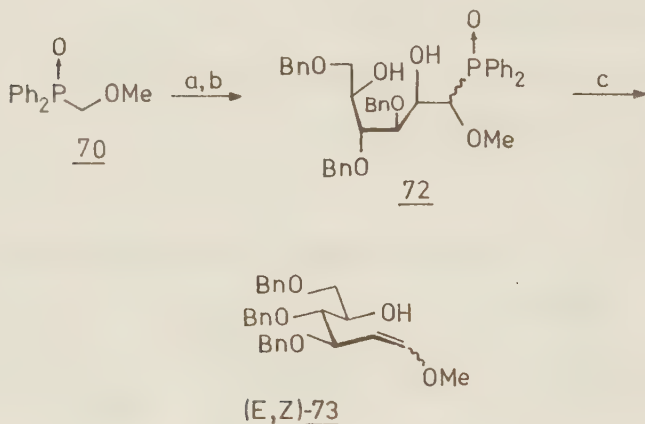
Cyclisierung

Die Edukte für die Horner-Wittig-Reaktion sind nach aus der Literatur bekannten Vorschriften leicht zugänglich:



- a) MeOH, H_2SO_4
- b) KOH, THF
- c) BnBr
- d) HCl, AcOH

Die sukzessive Bearbeitung von 70 mit 2 äqu. tert-Butyllithium und 2,3,5-tri-O-Benzyl-D-arabinofuranose 71 führt zum Verbindungsgemisch 72 mit einer Ausbeute von über 90%. Weiter läßt sich 72 mit 4 äqu. Kaliumhydrid in Enolether 73 quantitativ überführen.

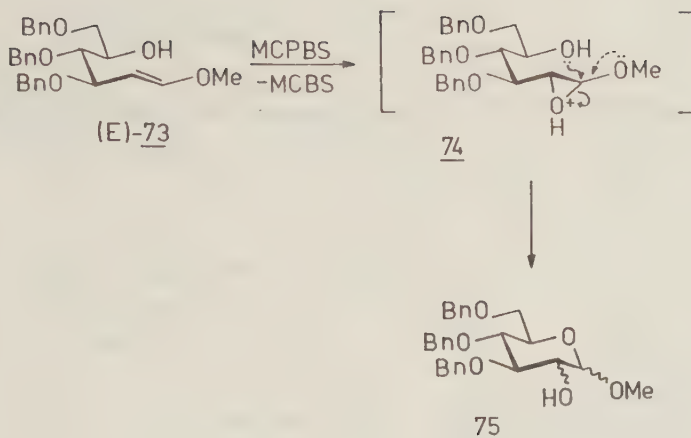


a) 2eq. tert-BuLi, -78°C, THF

b) 71

c) 4eq. KH, 40°C

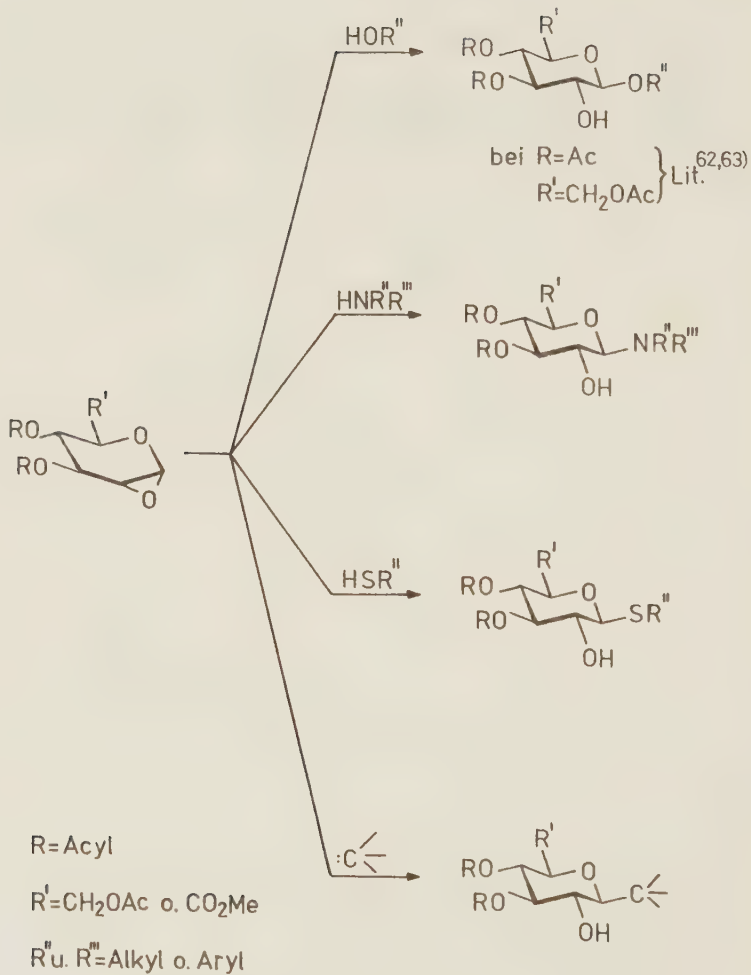
Die Reaktion von (E)-73 mit m-Chlorperbenzoesäure (MCPBS) soll das Enolether-Epoxid 74 erzeugen. Dank des elektronenschiebenden Effektes der Methoxy-Gruppe ist es sehr reaktionsfähig und soll nur intermediär auftreten. Diese Aktivität ist auch durch die Protonierung von der ausgeschiedenen m-Chlorbenzoesäure (MCBS) nochmal erhöht. Ein intramolekularer Angriff der freien OH-Gruppe soll zum gewünschten 2-Hydroxy-glycosid-Derivat 75 führen.



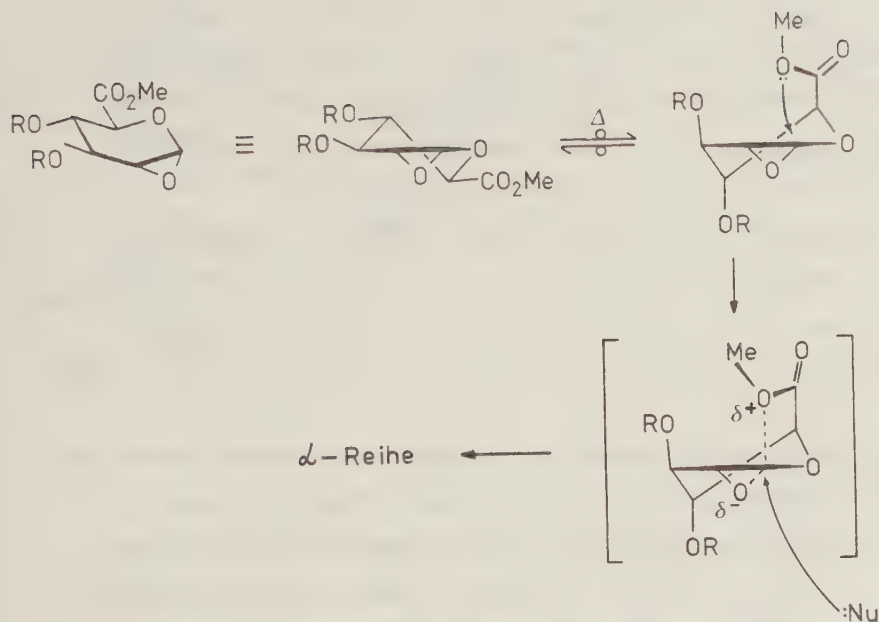
Es ist mir aber noch nicht gelungen, die passenden Bedingungen für diese vom theoretischen Standpunkt interessante Reaktion zu finden.

2.4 Ein Versuch 1,2-Anhydro-3,4-di-O-acyl- α -D-glucopyranuronsäure-methylester darzustellen

Zuckerderivate mit einem direkt am anomeren Zentrum verknüpften Epoxidring haben die potentielle Kraft einer äußerst reaktionsfähigen Ausgangssubstanz für die Glycosid-Synthese. Diese können mit den geeigneten Nucleophilen leicht unter Ringöffnung reagieren:

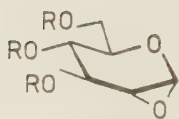


Bei höherer Temperatur ist es aber möglich, daß auch Kohlenhydrat-Derivate der α -Reihe⁶³⁻⁶⁶⁾ entstehen.



2.4.1 Literaturübersicht der wenigen 1,2-Anhydro-Zuckerderivate

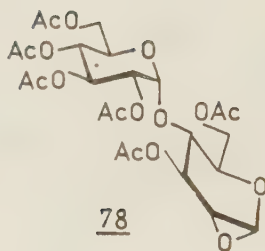
Die 1,2-Anhydro-Zucker bilden eine Klasse von Verbindungen, die bis jetzt auf Grund synthetischer Schwierigkeiten nur aus fünf Vertretern besteht: 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranose^{62,67)} 76, nach ihrem Entdecker "Brigl's Anhydrid" genannt, 1,2-Anhydro-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranose⁶⁸⁾ 77, das Maltose-Derivat 1,2-Anhydro-3,6-di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranose⁶⁹⁾ 78, 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranose⁷⁰⁾ 79 und der Furanose-Vertreter 2,3-Anhydro-1,4,6-tri-O-nitrofructo- β -furanose⁴¹⁾ 80.



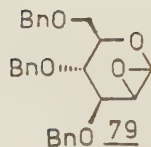
76 u. 77

76: R = Ac

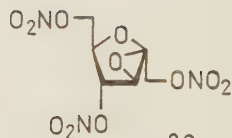
77: R = Bn



78



79



80

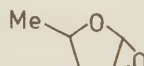
Eine bekannte Verbindung, die ähnliche Struktureinheit aufweist und als Modell für 1,2-Anhydro-glycopyranosen in Betracht kommt, ist 2,7-Dioxabicyclo[4.1.0]heptan⁷²⁾ 81. Es sind auch zwei 2,3-Epoxyfurane 2,6-Dioxabicyclo[3.1.0]hexan⁷³⁾ 82 und 5-Methyl-2,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan⁷⁴⁾ 83 bekannt, die als Modell für 1,2-Anhydro-glycofuranosen dienen können.



81



82



83

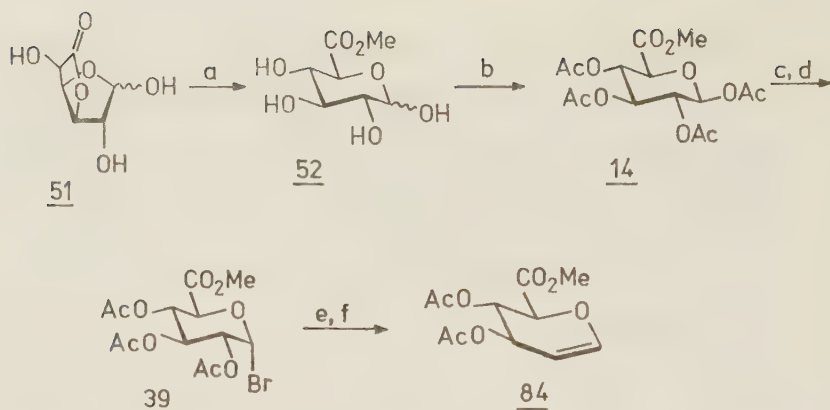
Eine Synthesever variante, die zu solchen Verbindungen führt und auch für Zucker-Derivate verwendbar sein kann, ist die Epoxidierung von cyclischen Enolethern oder in der Zucker-Reihe von Glycalen. Wie Wood und Fletcher⁷⁵⁾ gefunden haben, bildet sich nach Behandeln von

1,5-Anhydro-2-deoxy-D-lyxo-1-hexenitol mit Perbenzoesäure 1-O-Benzoyl α -D-talopyranose in kleinerer Ausbeute. Als Hauptprodukt entsteht eine große Menge von oligomerem Material. Also die Oxidation ist offenbar stereoselektiv, aber das gebildete Epoxid ist sehr säureempfindlich, was zu Ringöffnung und Polymerisierung führt. Ähnliche Resultate beobachtet auch Barker et al.⁷⁶⁾ bei Verbindung 81. Auf der anderen Seite berichtet Arita et al.⁶⁹⁾ die Synthese von 78 aus dem entsprechenden Vinylether mit Hilfe von 3-Chlorperbenzoesäure. Einfache Modellverbindungen wurden auch aus cyclischen Enothern mit atomarem Sauerstoff⁷⁷⁾ dargestellt, aber das letzte Reagenz gibt eine kleine Hoffnung für die erfolgreiche Verwendung in der Zucker-Reihe.

Die andere Synthesemöglichkeit ist die konventionelle Darstellung von Oxiranen durch den nucleophilen Angriff einer Hydroxy-Gruppe auf das benachbarte, mit entsprechender Abgangsgruppe ausgerüstete Kohlenstoffatom. Auf diese Weise sind die Verbindungen 76, 77, 79, 81 und 82 hergestellt worden. Bei der Synthese von 76, 77 und 79 wurde ein Halogenatom mit β -Konfiguration an C-1 als Abgangsgruppe verwendet. Dagegen war bei 81 und 82 die Halogensgruppe vicinal zu C-1, das eine OH-Gruppe hat, angeordnet. Ein Ringschluß vom S_N2 -Typ ist also für solche Synthesen eine Methode der Wahl, aber die Position und die Natur der Abgangsgruppe sollen sorgfältig gewählt werden.

2.4.2 Synthesedurchführung

Acetyl- und Pivaloyl-glycale der D-glucopyranuronsäure-methylester sind die Ausgangssubstanzen, die ich für die weiteren Synthese ausgewählt habe. 3,4-Di-O-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enituronsäure-methylester^{78,79)} 84 läßt sich aus (D)-Glucuronsäure-3,6-lacton 51 in einer vierstufigen "Eintopf"-Synthese mit mehr als 70% Gesamtausbeute herstellen:



a) MeONa , MeOH

b) Ac_2O , HClO_4

c) MeOH

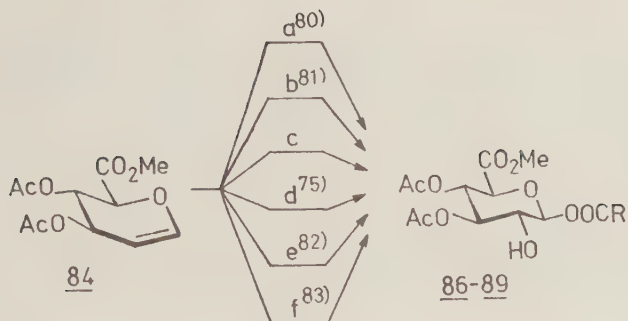
d) HBr , AcOH

e) NH_4OAc , H_2O

f) Zn

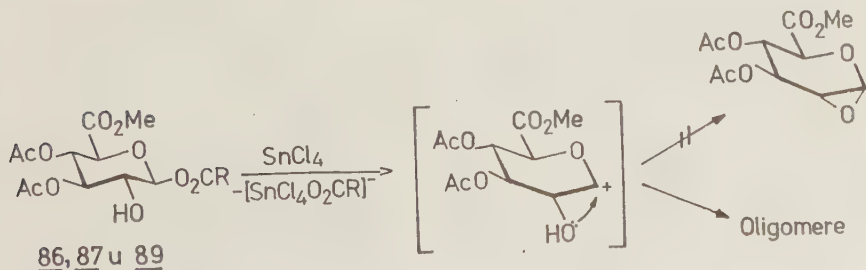
Ähnlich leicht ist aus 1,2,3,4-Tetra-O-pivaloyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 53 das Pivaloyl-geschützte Glycal 3,4-Di-O-pivaloyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enituronsäure-methylester 85 zugänglich.

Direkte Oxidation mit Persäuren in CH_2Cl_2 bei verschiedenen Temperaturen und in den meisten Fällen unter entsprechend gepufferter gekühlter Lösung ergibt immer 1-O-Acyl-3,4-di-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 86 - 89 in stark schwankenden Ausbeuten. Das α -Epoxid bildet sich intermediär, ist aber so reaktionsfähig, daß es sogar im abgepufferten System von dem Carboxylat-Anion nucleophil angegriffen und geöffnet wird.



- a) MCPBS
 b) MCPBS, NaHCO_3
 c) MCPBS, Na_2HPO_4 } 86 R = 
 d) PhCOOOH 87 R = 
 e) F_3CCOOH , Na_2HPO_4 88 R = CF_3 (<10%) u.
 Polymerprodukte
 f) HCOOOH 89 R = H

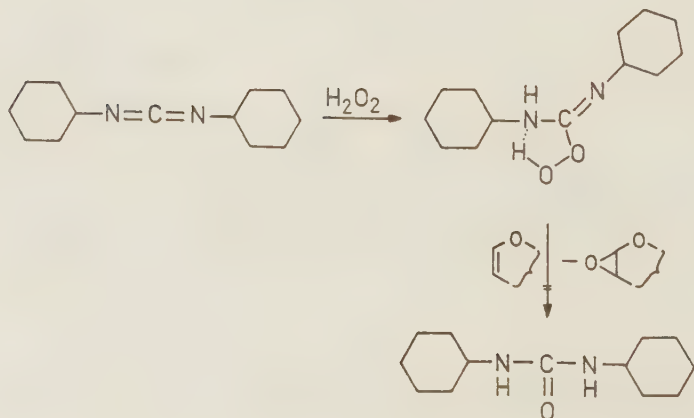
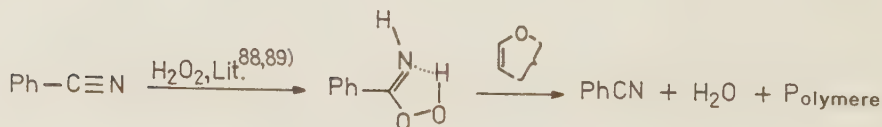
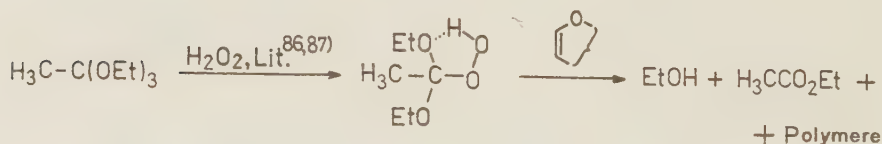
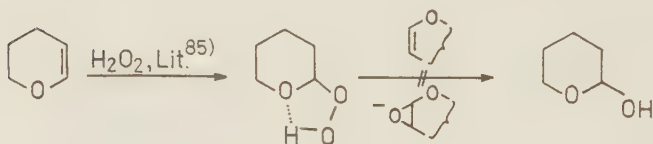
Der Versuch, die Verbindungen 86, 87 und 89 mit katalytischer Menge Lewis-Säure zurückzucyclisieren, führt immer zu einer amorphen, weißen Masse, die offensichtlich oligomeren Charakter hat.



Ferner reagiert das Glycal-Derivat bei den Bedingungen der Sharpless-

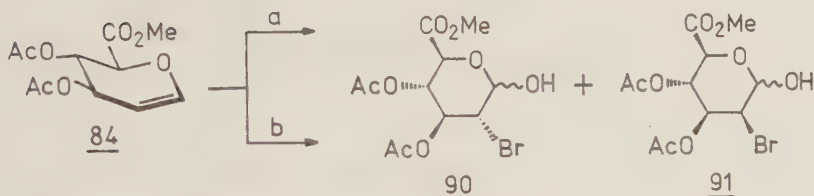
Epoxidierung⁸⁴⁾ mit tert-Butylhydroperoxid und Mo- oder V-Katalysatoren nicht und das Edukt kann unverändert zurückgewonnen werden.

Auch andere Hydroperoxid-Derivate, die epoxidierende Kraft besitzen, ohne dabei nach der Reaktion freie Säure oder Carboxylat-Anion entstehen zu lassen, wurden ausgetestet. Es bildeten sich leider entweder nur polymerartige Produkte oder es trat keine Reaktion von 84 ein.



Nach dieser Reihe von Mißerfolgen wurde die Idee für direkte Epoxidierung aufgegeben und die Synthese-Strategie wurde auf die Darstellung von vicinalen Hydroxyhalogenide aus den beiden Glycal-Derivaten umarrangiert:

a) 2-Brom-2-deoxy-3,4-di-O-acetyl-D-glycopyranuronsäure-methylester als isomeres Gemisch ist mit Hilfe von N-Bromsuccinimid und Wasser⁹⁰⁻⁹²⁾ oder auch elektrochemisch⁹³⁾ leicht herstellbar.



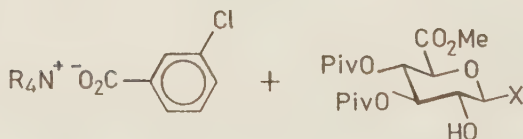
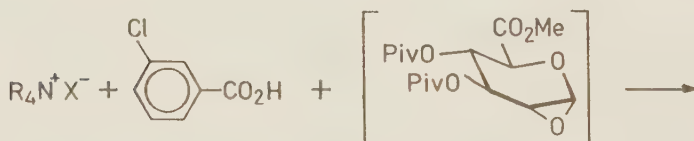
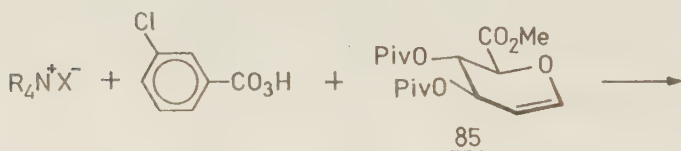
a) NBS, H₂O

b) NaBr, 3,3mA/cm², MeCN, H₂O

Der 2-Brom-2-deoxy-3,4-di-O-acetyl-D-mannopyranuronsäure-methylester **91** stellt in beiden Fällen ungefähr 20% des Reaktionsgemisches dar und lässt sich unter Einwirkung von verschiedenen Basen^{72,73)} leider nicht in das entsprechende 1,2-Anhydro-derivat überführen.

b) Halogenhydrine mit β -Konfiguration des Halogenatoms an dem anomeren Zentrum sind die anderen denkbaren Edukte für einen nucleophilen Epoxid-Ringschluß. Die ersten Reaktionsbedingungen, die ich für ihre Synthese ausgetestet habe, beruht auf folgender Mutmaßung: Bei einer Oxidation des Glycal-Derivates mit Persäure soll die Zugabe einer äquimo-

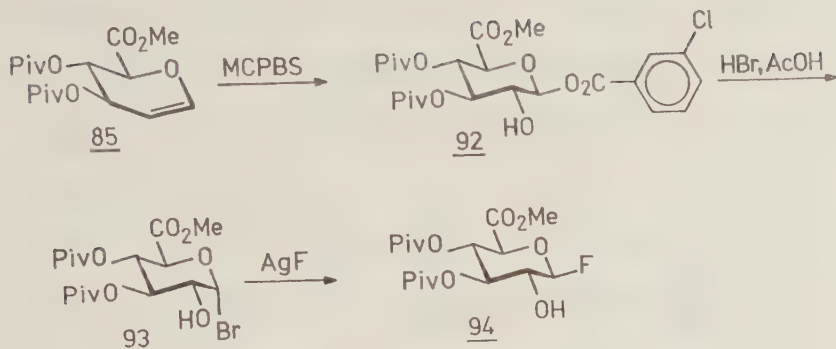
laren Menge quartären Ammoniumhalogenids die Öffnung des intermediär gebildeten Epoxidrings bis zu einem Halogenhydrin bewirken, weil eigentlich das Halogenid-Anion ein besseres Nucleophil als das Carboxylat-Anion ist.



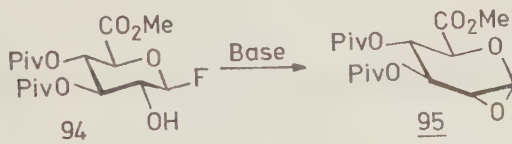
In Wirklichkeit wird aber wahrscheinlich zuerst das quartäre Ammonium-halogenid bis zu der entsprechenden Halogenat-Verbindung oxidiert und nachher entsteht ein undefinierbares Gemisch.

Es gibt auch keine Möglichkeit, 1-Brom-2-hydroxy-Zucker direkt aus einem Glycol herzustellen, weil die Halogenhydrin-Addition an der Doppelbindung die Markownikoff-Regel befolgt. Deshalb verläuft die erfolgreiche Synthese solcher Verbindungen über einen scheinbaren Umweg: Das 1α -Halogenid 93 ist nach einer zweistufigen "Eintopfreaktion" aus 85 leicht zu gewinnen und läßt sich weiter mit Silberfluorid in das gewünschte

1 β -Halogenid 94 überführen.



Der Versuch, den Epoxidring in 94 mit Hilfe einer Reihe basischer Verbindungen, die dabei geringe nucleophile Kraft besitzen, zu schließen, hat bis jetzt leider zu keinem Erfolg geführt.

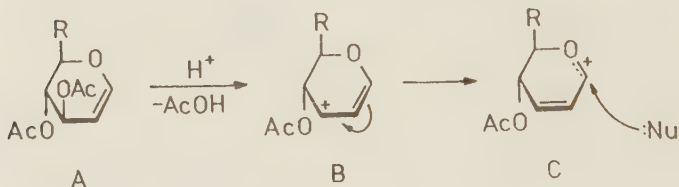


Base: NaH , LiH , CaH_2 , K_2CO_3 , Et_3N , DBN , tert-BuOK

2.5. Darstellung von 1 α -Hydroperoxy-Zuckerderivaten

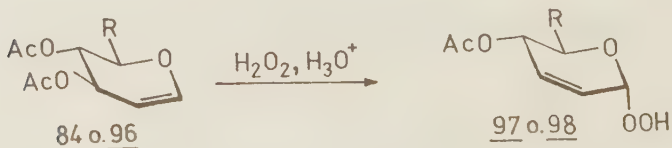
Neben der Addition an die Doppelbindung sind die Acyl-geschützten Glycale in der Lage, als Verbindungen, die zwangsläufig eine Ester-Gruppe in aktiver Allyl-Stellung besitzen, auch andere Umsetzungen schon unter

milden Bedingungen einzugehen. Besonders leicht tritt bei Acetyl-D-glycal-Derivaten A säurekatalysierte Allyl-Umlagerung ein. Dabei verlieren diese Verbindungen ihre Acetoxy-Gruppe aus der 3-Stellung und das entstandene Carbokation B lagert sich in das stabilisierte Oxocarbenium-Ion C um, das mit einem vorhandenen Nucleophil weiterreagiert.



Als Nucleophile sind bei solchen Reaktionen einige Alkohole⁹⁴⁾, Phenole⁹⁴⁾, aktivierte Carbanione⁹⁵⁾ sowie Stickstoffheterocyclen^{96,97)} verwendet worden.

Eine nucleophile Kraft besitzt auch Wasserstoffperoxid. Es reagiert unter säurekatalysierten Bedingungen mit 84 oder 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glycal 96, und es entstehen dabei die bis jetzt unbekannten 1 α -Hydroperoxy-Zuckerderivate 97 und 98.



84 u. 97: R = CO₂Me

96 u. 98: R = CH₂OAc

Die Ausbeuten sind sehr hoch und man beobachtet keine Nebenpro-

dukte. Während eine kleine Menge Ameisensäure für die Umwandlung von 84 in 97 genügt, reagiert 96 erst nach Zugabe von einer katalytischen Menge Schwefelsäure.

Die Hydroperoxy- und die Dehydropyran-Struktur in 97 und 98 ist aufgrund der spektroskopischen Daten einwandfrei bewiesen. In den ^1H -NMR-Spektren ist die Zuordnung der Signale durch Doppelresonanz-Messungen gesichert. Schwierigkeiten bereitete lediglich der massenspektrometrische Nachweis der Molekulargewichte. Im Elektronenstoßspektrum von 97 erhält man nur $(\text{M} - \text{H}_2\text{O})^{+}$ und $(\text{M} - \text{HO}_2)^{+}$. Jedoch ergibt die Anwendung der Chemischen Ionisation mit Isobutan als Reaktandgas ein $(\text{M} + \text{H})^{+}$ -Signal mit geringer Intensität, und mit Ammoniak als Reaktandgas läßt sich ein intensives $(\text{M} + \text{NH}_4)^{+}$ -Signal erzeugen.

Die neuen 1α -Hydroperoxy-Zuckerderivate 97 und 98 sind erstaunlich stabil und können ohne Veränderung monatelang bei -18°C aufbewahrt werden.

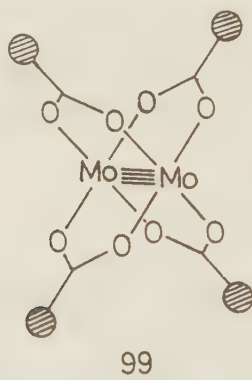
3. Chiroptische Eigenschaften der in-situ Komplexe, gebildet aus Zucker-Glykolen und $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$

In Lösung sind die Acetat-Liganden des Komplexes $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$ 99 kinetisch labil und mit anderen Acylat-Resten leicht austauschbar. Wenn die letzteren chiral sind und identische Konfiguration des asymmetrischen Atomes besitzen, sind die entsprechenden neugebildeten Komplexe optisch aktiv, und mehrere Cotton-Effekte können gemessen werden ⁹⁸⁾.

Sowohl andere (nicht saure) bidentate Liganden, z.B. Glykole ⁹⁸⁾ oder Aminoalkohole ⁹⁹⁾, als auch einige unidentate, chirale Liganden, z.B. Thiophosphin- u. Thiophosphonsäure-Derivate ¹⁰⁰⁾ und Amine ⁹⁸⁾, die sterisch nicht zuviel gehindert sind, können auch optisch aktive Komplexe bilden und ähnliche

CD-Spektren erzeugen. Neulich ist eine Übersicht der chiroptischen Eigenschaften solcher Komplexe mit 99 und analoge Rh- oder Ru-Acetate erschienen¹⁰¹⁾.

Das Vorzeichen der zwei oder drei Cotton-Effekte im Bereich von 400 bis 300 nm ist für stereochemische Abschätzungen besonders geeignet: für Acylat-Liganden ist eine Sektorregel vorgeschlagen⁹⁸⁾ und die Brauchbarkeit dieser in-situ Methode ist für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von einfachen aliphatischen Diolen, wie z.B. Lipiden vom Typ der 1-substituierten Glycerine erwiesen worden¹⁰²⁾. In diesem Kapitel werden die chiroptischen Eigenschaften der in-situ Komplexe, gebildet von Zucker-Glykolen mit Pyranose-Struktur und 99, besprochen.



3.1. Die Struktur der Komplexe.

Obwohl einige ähnliche Kristallstrukturen mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse bestimmt worden sind¹⁰³⁾, ist dasselbe für Diol- und Aminoalkohol-Komplexe nicht gemacht worden. Diole sollen über ihre beiden Sauerstoffatome komplexieren, weil optisch aktive Monoalkohole oder Diolmonoether und 99 keine Cotton-Effekte induzieren können. Außerdem arbeitet man mit sehr verdünnten Lösungen, was eine intermolekulare Bindung

wenig wahrscheinlich macht. Deshalb sind nur die drei folgenden Möglichkeiten für die bidentate Verbindung des Glycols und 99 vorstellbar:

1) Entlang der $\text{Mo}\equiv\text{Mo}$ -Bindung ("parallel")

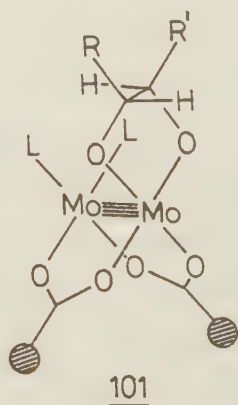
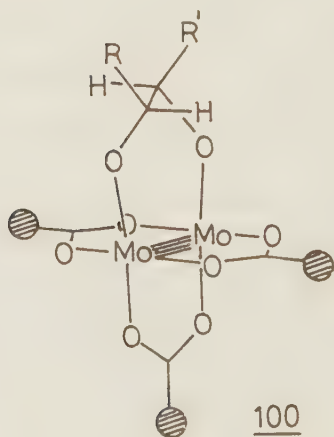
2) An Stelle zweier benachbarter Sauerstoffatome an einem Mo-Atom des "Stammkomplexes" ("senkrecht")

3) Über zwei axial angeordnete Sauerstoffatome an einem Mo-Atom des "Stammkomplexes". Letztere Struktur ist in diesem Fall aber unwahrscheinlich (im Gegensatz zu Rh_2 - und Ru_2 -Komplexen), weil die axial koordinierten Sauerstoffatome eines Liganden nur sehr schwach in einem Acylat-Komplex vom Typ 99 gebunden sind¹⁰³⁾.

Der Abstand zwischen den zwei Sauerstoffatomen ($d_{\text{O}\dots\text{O}}$) in einem vic-Glykol hängt von dem Torsionswinkel ab. Starre Glykole, wie z.B. Cholestan-2,3-diol^{98,101)} oder unsere vic-Diole der Zuckerreihe, haben einen Torsionswinkel, dessen Wert ungefähr $\pm 60^\circ$ beträgt und der zu einem $d_{\text{O}\dots\text{O}}$ von ungefähr 340 bis 350 pm führt. Andererseits beträgt $d_{\text{O}\dots\text{O}}$ entlang der Mo_2 Vierfach-Bindung im "Stammkomplex" ungefähr 220 pm und zwischen zwei benachbarten Sauerstoffatomen an einem Mo-Atom ungefähr 300 pm. Deshalb erfordert die zweite von den drei oben besprochenen Komplexierungsarten die kleinste Abweichung von der Originalgeometrie, die durch eine geringe Veränderung des C-O-Mo-Bindungswinkels erreicht werden kann. Eine Ligandenverteilung vom Typ 2) ist für den ähnlichen Komplex $\text{ReCl}_4\text{ReCl}(\text{H}_3\text{CSCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)_2$ ¹⁰⁴⁾, in dem der Torsionswinkel (S)-C-C-(S) $61,1^\circ$ beträgt, gefunden worden.

Obwohl die beiden nichtbindenden Elektronenpaare am Sauerstoffatom verschiedene MO-Energien haben, ist in solchen Komplexen praktisch kein Unterschied in den Richtungen der O-Mo-Bindungen festzustellen. In zwei unseren Komplexen ähnlichen Kupfer-Aminoalkohol-Komplexen ist die Cu-O-Bindung auf 146° bzw. 132° zur C-O-H-Ebene¹⁰⁵⁾ geneigt und die

Molekülmodelle zeigen, daß ähnliche Winkel auch in den Glykol-Molybdän-Komplexen möglich sind. In einem "parallelen" Komplex wird der Mo_2O_8 -Chromophor inhärent chiral, indem man den "inneren" Torsionswinkel ($\text{O}-\text{Mo}\equiv\text{Mo}(-\text{O})$) von 0° abweichen lässt, und dadurch die Symmetrie von D_{4h} auf D_4 reduziert. Solche Verdrillung ist neulich in einem Komplex mit chiralen Acylat-Liganden gefunden worden, aber sie ist sehr klein¹⁰⁵⁾. Für Komplexe mit Glykol-Liganden ist das nur dann bemerkbar, wenn mehrere Acetat-Reste mit Glykol-Liganden ausgetauscht sind, weil eine solche Verdrillung gleichzeitig die bidentate Bindung mit den im Komplex beteiligten Acetat-Resten schwächen wird. Deshalb bleibt als wahrscheinlichste Ligandenverknüpfungsart des Glykols im "parallelen" Komplex die Bildung eines chiralen Sechsrings und im "senkrechten" eines chiralen Fünfringes übrig. Die beiden enthalten einen (praktisch) achiralen Chromophor. In solchen Molekülen bestimmt hauptsächlich die Helizität des Ringes, die von der absoluten Konfiguration des Glykolteiles abhängig ist, die Vorzeichen der Cotton-Effekte. Die beiden möglichen Strukturen des bidentaten Komplexes, gebildet aus $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$ 99 und einem offenkettigen Glykol, sehen so aus:



Die beiden größten Reste im Glykol R und R' sollen wegen sterischen Wechselwirkungen von den benachbarten Liganden wegweisen, deshalb nimmt jede R-C-C-OH-Einheit bevorzugt die antiperiplanare Konformation an und der Torsionswinkel (O-)C-C(-O) ist in diesem Fall negativ. 100 stellt die Komplexierung entlang des Mo₂-Clusters ("parallel") dar und 101 die Komplexierung an einem Mo-Atom ("senkrecht").

In dem "parallelen" Komplex tauscht ein neutrales Glykol-Molekül einen negativen Acetat-Liganden aus, der abdissoziiert und der Komplex wird positiv geladen. In dem "senkrechten" Komplex wird je ein Ende der zwei benachbarten Acetat-Reste durch eine Glykol-Einheit ausgetauscht und der Komplex bleibt weiter neutral. Da wir aus Löslichkeitsproblemen in einer DMSO-Lösung arbeiten, kann dieses Lösungsmittel die oben genannten Acetat-Reste aus dem Komplex verdrängen und aus ihm einen positiven Cluster erzeugen. Axial solvatisierte Komplexe mit DMSO sind für einige ähnliche Rh-Verbindungen¹⁰⁷⁾ bekannt. Der Austausch der Acetat-Liganden durch Glykol-Einheiten macht keine dramatischen Veränderungen in den UV/VIS-Spektren bemerkbar. Das beweist, daß ein solcher Liganden-Austausch das Chromophorsystem Mo₂O₈ nur unwesentlich verändert und deutet darauf hin, daß hauptsächlich nur ein Glykol-Molekül in den Komplex eintritt.

Im allgemeinen hängt die Form und die Lage der CD-Kurven auch von dem Typ des Glykols (prim.-sec., sec.-sec. oder sec.-tert.) ab. Die Ergebnisse, die für eine Klasse festzustellen sind, dürfen bei der Bestimmung der absoluten Konfiguration nicht unkritisch auf eine andere Klasse übertragen werden. Auch die Größe des Torsionswinkels spielt eine gewisse Rolle: das war bei den CD-Messungen einiger Glykole mit Furanose-Struktur in Gegenwart von 99 herausgefunden worden. Hier werden wir uns nur auf Pyranosen begrenzen.

Für sec.-sec. vic-Diolen sind die CD-Kurven kaum von dem Konzentrationsverhältnis ("Stammkomplex": Glykol) oder von der Zeit abhängig. Nur bei solchen Liganden, die eine primäre CH_2OH -Gruppe besitzen, verändert sich die Form und die Größe des CD beim Stehen der Lösung für einige Stunden bei Raumtemperatur. Man kann die entgültige CD-Kurve durch Erwärmen der Lösung auf 50°C für 30 bis 50 min schneller erreichen. Diese Veränderungen des CD können mit dem Existieren eines Gleichgewichtes zwischen verschiedenen Strukturen erklärt werden: z.B. zwischen den "parallelen" und den "senkrechten" Komplexen oder zwischen mono- und einigen oligo-Glykol-Komplexen. Die Job'sche Methode¹⁰⁸⁾ kann nicht angewandt werden, weil einige unterschiedliche Komplexe mit unbekannten Stabilitätskonstanten in der Lösung existieren. An unserem Lehrstuhl versucht man jetzt einen solchen Komplex im Kristallzustand zu isolieren, um seine Struktur durch Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen.

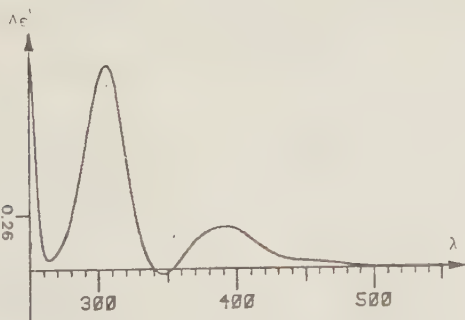
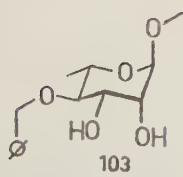
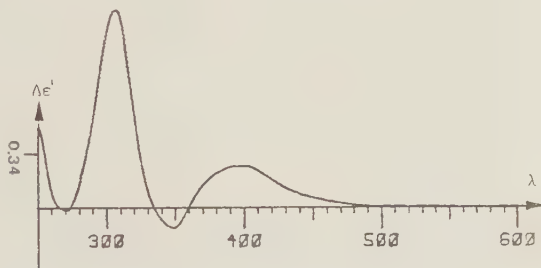
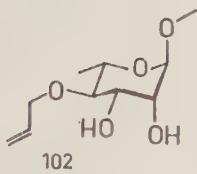
3.2 Die Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration und dem CD

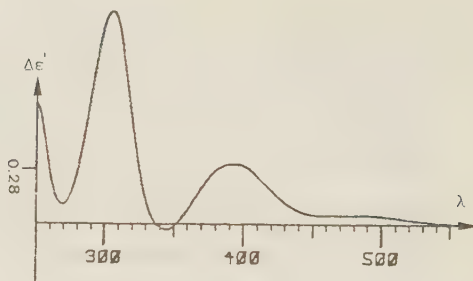
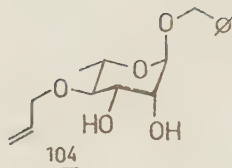
Die bidentaten Komplexe zwischen $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$ 99 und Diolen der Zuckerreihe zeigen Cotton-Effekte um 500 bis 450 nm (I), 400 (II), 350 (III), 300 nm (IV) und noch einen bei kleineren Wellenlängen. Das Vorzeichen des Cotton-Effekts IV ist mit dem Vorzeichen des Torsionswinkels $(\text{HO})\text{C}-\text{C}-(\text{OH})$ in vic-Diolen identisch. Für vic-Diolen, die an einem Pyranosidring verknüpft sind, ist der Cotton-Effekt III nur dann stark, wenn keine axiale RO-Gruppe dem Glykol-Teil benachbart ist. Komplexe von Diolen der Pyranosid-Reihe, die freie Hydroxyl-Gruppen an C-4 und C-6 enthalten, zeigen viel kleinere $\Delta\epsilon$ -Werte.

3.2.1 Vic-Diole

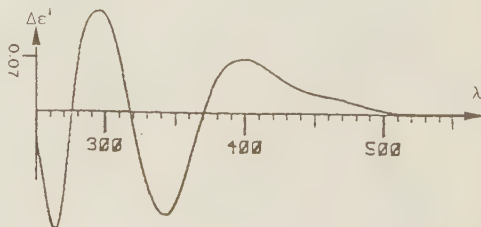
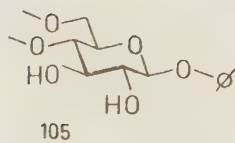
Die drei verwandten Rhamnopyranoside 102-104, die eine 2a,3e-Kon-

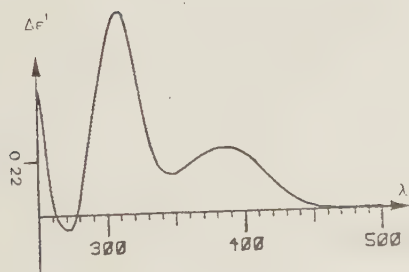
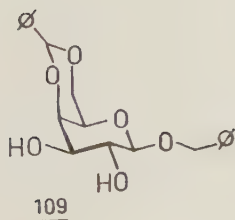
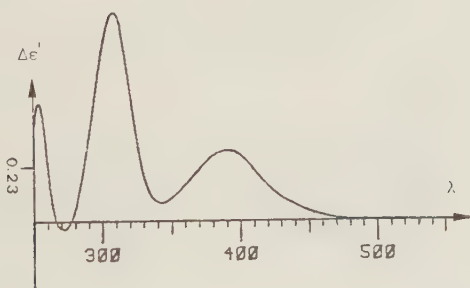
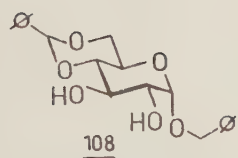
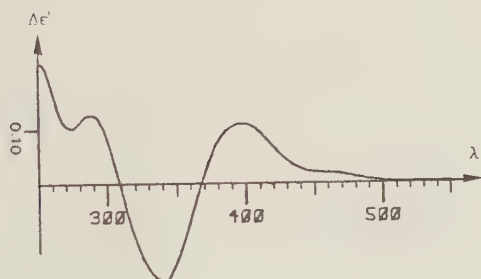
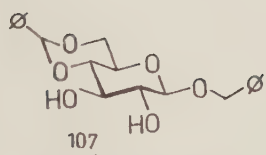
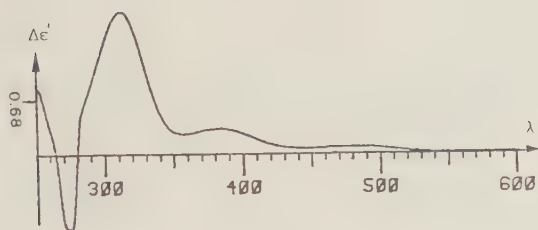
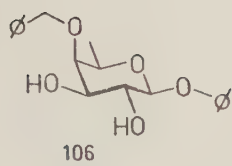
formation aufweisen, zeigten in Gegenwart von 99 den stärksten Cotton-Effekt um 300 nm (Bande IV). Sein Vorzeichen ist wie auch das Vorzeichen des Torsionswinkels positiv. Ein Cotton-Effekt mit ungefähr 1/4 von der Größe der Bande IV und mit gleichen Vorzeichen lässt sich um 400 nm (Bande II) beobachten. Zwischen diesen beiden Maxima ist der Cotton-Effekt III als Maximum entgegengesetzten Vorzeichens ausgebildet. Das ist das typische Aussehen der CD-Spektren von sec.-sec. 1,2-Diolen, die einen Torsionswinkel von ungefähr $+60^\circ$ aufweisen. Es lassen sich noch zwei Banden mit positiven Vorzeichen beobachten: um 500-450 nm (sehr schwach, Bande I) und unter 270 nm (stark, Maximum nicht erreicht).

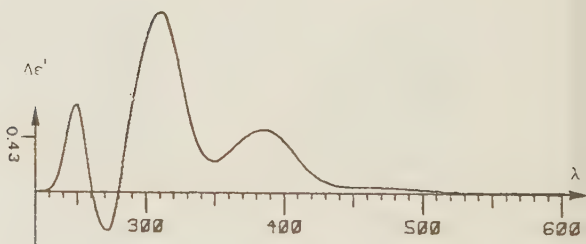
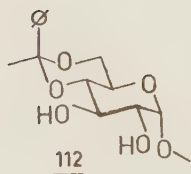
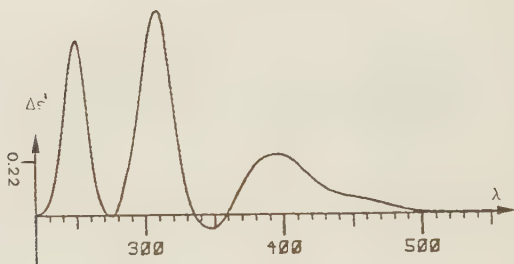
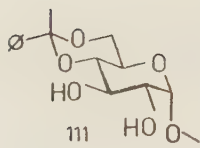
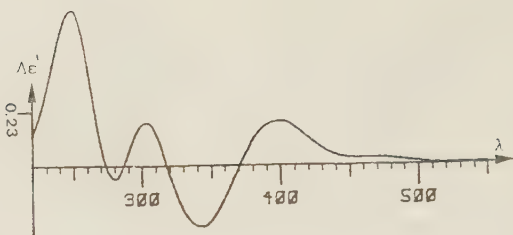
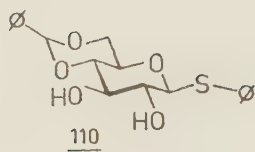




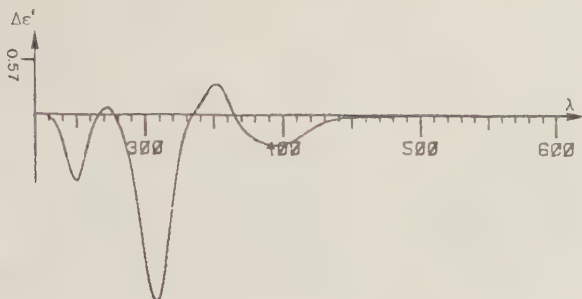
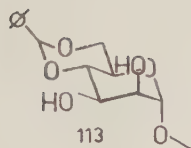
Alle diäquatorialen 2,3-Diolen 105-112 (mit positivem Torsionswinkel) zweigen zwischen 550 und 280 nm ähnliche CD-Kurven, wobei der Cotton-Effekt IV immer die größte positive Bande in diesem Wellenlängenbereich ausbildet. Die Größe der anderen Banden ist von Verbindung zu Verbindung variabel: bei 105, 107 und 110 ist der negative Cotton-Effekt III stärker als der Cotton-Effekt IV, während bei 106 die Bande III nur ein positives Minimum anstatt eines negativen Maximum ist. Überhaupt, wenn eine axiale C-O-Bindung mit dem Glykol-Teil benachbart ist, wird dieser Cotton-Effekt III (bei 340 nm) immer sehr schwach, was auch für die Verbindungen 102-104 festzustellen ist. Andererseits kann man keine einfache Korrelation zwischen der Struktur der Glykole und dem Cotton-Effekt um 500 nm finden und die CD-Banden, die unter 280 nm zu finden sind, können nicht als charakteristisch für den Glykol-Komplex betrachtet werden, weil in diesen Molekülen auch ein oder mehrere Benzolchromophore vertreten sind.



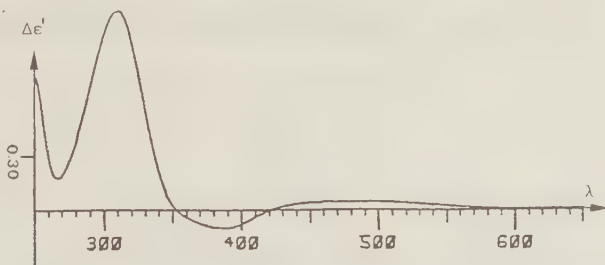
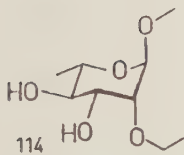




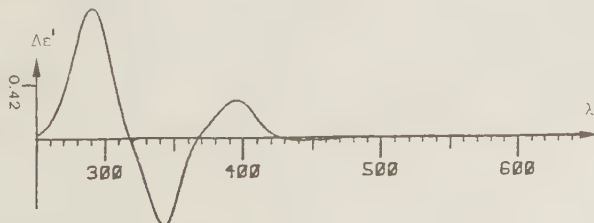
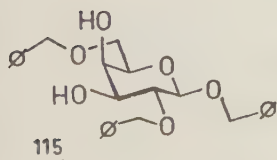
In dem axial/äquatorialen Diol 113 ist der Torsionswinkel negativ und das CD-Spektrum von seinem Komplex mit 99 ist in der Tat enantiomorph zu den bisher geschilderten Kurven. Da die Verbindung 113 eine axiale Methoxy-Gruppe am C-1 besitzt, beträgt die Größe des positiven Cotton-Effekt III um 350 nm erwartungsgemäß weniger als 20% von der der Bande IV.

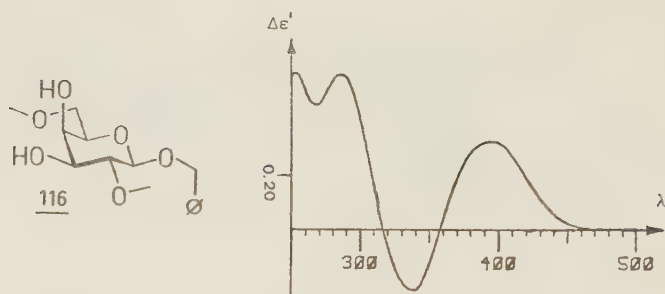


In dem CD-Spektrum des diäquatorialen Glykols 114 läßt sich eine gewisse Anomalie feststellen: der Cotton-Effekt II ist sehr schwach und negativ, aber die starke positive CD-Bande IV hat, wie üblich, das gleiche Vorzeichen wie der Torsionswinkel in dem Diol-Teil. Die CD-Bande III kann in dem Spektrum nicht gefunden werden, was mit dem Vorhandensein der axialen RO-Gruppe am C-2 zu erklären ist.

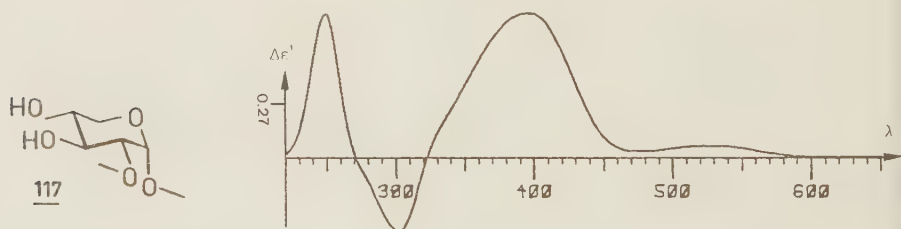


In den äquatorialen/axialen Diolen 115 und 116 ist der Torsionswinkel positiv und die Cotton-Effekte II und IV haben positive Vorzeichen. Die Bande III ist in Übereinstimmung mit den allgemeinen Feststellungen als negatives Maximum deutlich erkennbar.





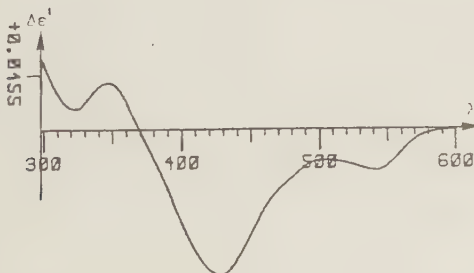
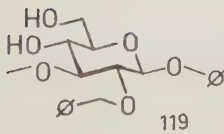
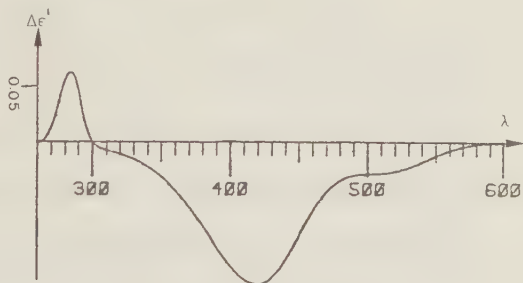
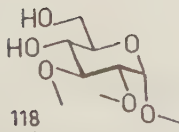
Der Komplex mit dem diäquatorialen Diol 117, der einen negativen Torsionswinkel (HO-)C-C(-OH) besitzt, zeigt ähnliche Anomalie wie 114, aber das Vorzeichen der CD-Bande IV spiegelt die absolute Helizität des Diol-Teiles korrekt wider. Auch der Cotton-Effekt III ist mit korrektem (positivem) Vorzeichen vorhanden und von mit Cotton-Effekt IV vergleichbarer Größe, aber der benachbarte starke und auch positive (Anomalie) Cotton-Effekt II macht III nur als Schulter beobachtbar.

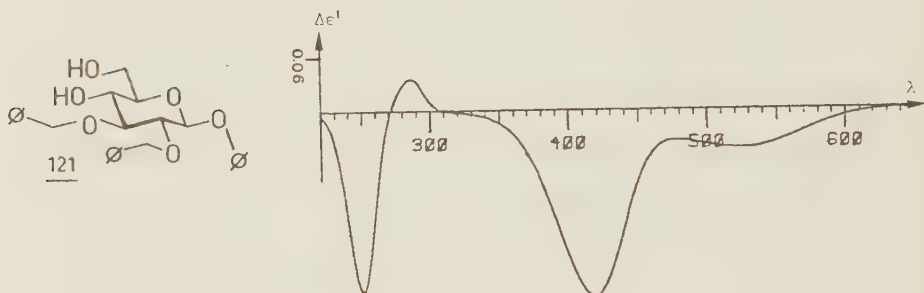
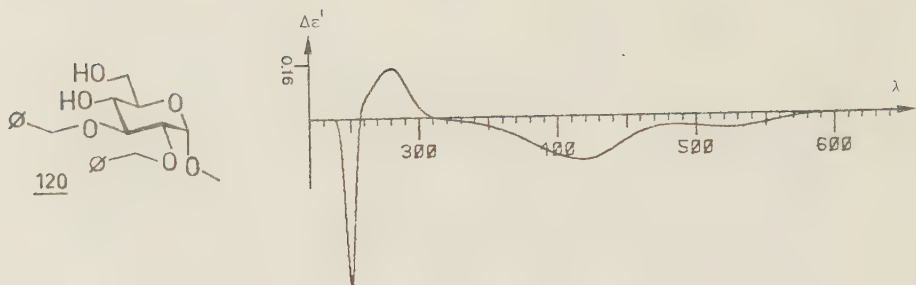


Für alle vic.-Diole korreliert der Cotton-Effekt IV eindeutig mit der absoluten Konformation des Glykol-Teils und der Cotton-Effekt III gibt zusätzliche Informationen über das Vorhandensein oder die Abwesenheit des zum Diol-Teiles benachbarten axialen RO-Restes.

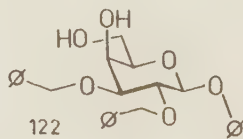
3.2.2. 1,3-Diole

Alle ausgetesteten 1,3-Diole sind 4,6-Glykole der Zuckerreihe, also vom prim.-sec. Typ. Abgesehen von der Konfiguration am C-4 ist der Ligandenteil $\text{HO-C(6)-C(5)-C(4)-OH}$, an den auch das Ringsauerstoffatom verknüpft ist, im C-6 - Bereich achiral. Deshalb sind die ausgemessenen $\Delta\epsilon^1$ -Werte relativ klein und das Aussehen der CD-Spektren unterscheidet sich wesentlich von dem der Komplexe mit vic.-Diole: für die vier verwandten Verbindungen 118-121 ist die CD-Bande I stets deutlich sichtbar und mit negativem Vorzeichen, der Cotton-Effekt II um 420 nm ist immer der stärkste und auch negativ und die schwache, positive CD-Bande IV tritt um 284 nm auf. Mit Ausnahme von 119 läßt sich die Bande III nicht beobachten. Da wir nur eine sehr geringe Menge von Benzyl-3-O-benzyl-2-O-methyl- α -D-mannopyranosid in der Hand haben, sind im CD-Spektrum seines Komplexes mit 99 nur die Cotton-Effekte oberhalb von 350 nm sichtbar. Ihre Vorzeichen sind mit dem Vorzeichen der in diesem Bereich auftretenden CD-Banden der Komplexe mit 118-121 identisch.



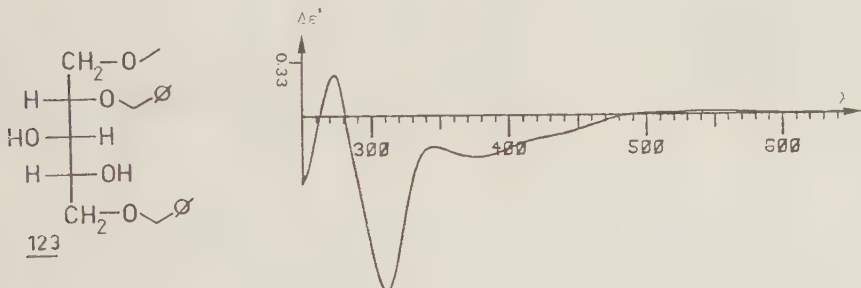


Die OH-Gruppe am C-4 ist in Phenyl-2,3-di-O-benzyl- β -D-galactopyranosid 122 axial zum Pyranosidring verknüpft und für den Komplex mit 99 läßt sich nur der positive, aber sehr schwache Cotton-Effekt II beobachten. Sein Vorzeichen ist dem der entsprechenden CD-Bande von 118-121 entgegengesetzt. Das ist zu den entgegengesetzten Konfigurationen und Konformationen am C-4 gut passend, aber wir können diese Schlußfolgerung nur anhand eines Beispiels nicht verallgemeinern.



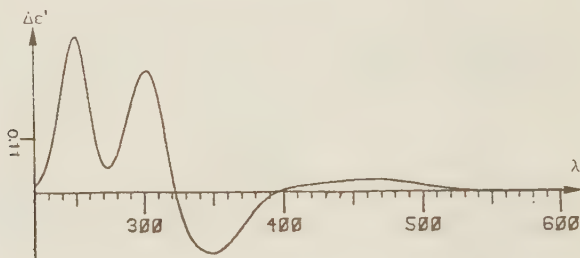
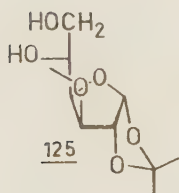
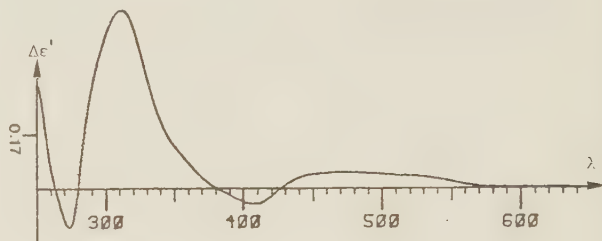
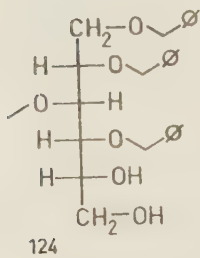
3.2.3. Einige ähnliche Diole

Offenkettige Diole können zwei Konformationen mit einem Torsionswinkel (HO-)C-C(-OH) von $\pm 60^\circ$ einnehmen; in der ersten ist der Torsionswinkel (C-)C-C(-C) 180° und in der zweiten -60° . Wie man experimentell gefunden hat¹⁰²⁾, ist die letztere Konformation in den Komplexen mit 99 bevorzugt (zum Vergleich siehe auch die Strukturen 100 und 101). Im Xylitol-Derivat 123 führt diese bevorzugte Konformation zu einem negativen Torsionswinkel (HO-)C-C(-OH) und in Übereinstimmung damit sind die Cotton-Effekte II und IV negativ; III ist nur als Minimum zwischen diesen Maxima ausgebildet und die CD-Bande I ist für diesen Komplex negativ.

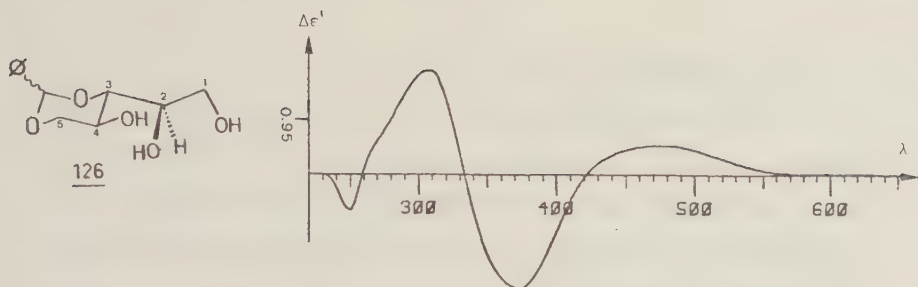


Auch chirale prim.-sec. vic.-Diole zeigen in Gegenwart von 99 CD-Effekte und man kann wiederum vom Cotton-Effekt IV die Stereochemie ableiten¹⁰²⁾. In diesen Komplexen ist die Konformation mit antiperiplanarer Anordnung der R-C-C(H₂)-OH - Gruppen bevorzugt. Die beiden Diole 124 und 125 haben R-Konfiguration am C-5, was auf Grund der oben erwähnten bevorzugten Konformation einen positiven Torsionswinkel (HO-)C-C(-OH) erfordert. Auch in diesen Fällen korreliert der positive Cotton-Effekt IV mit dem positiven Torsionswinkel. Die CD-Banden II haben für die beiden Komplexe ein negatives Vorzeichen, keine CD-Bande III läßt sich im

Spektrum des Komplexes von 125 beobachten und bei 124 kann diese Bande nur als Schulter gefunden werden.



Zum Schluß wird das CD-Spektrum des Triols 126 in Anwesenheit von 99 ausgewertet. Es sind drei verschiedene Arten von Liganden-Verknüpfungen des Zuckerteils vorstellbar: 1) Die Komplexbildung mit 99 über die primäre OH-Gruppe und die am C-4 scheint unwahrscheinlich, weil sich damit ein achtgliedriger Ring bilden soll. 2) Eine Komplexbildung über die beiden HO-Gruppen an C-2 und C-4 soll anhand der Resultate, die bei den 4,6-Diolen 118-121 festgestellt wurden, nur sehr kleine $\Delta\epsilon'$ -Werte hervorrufen. 3) Die Verknüpfung über die beiden OH-Gruppen an C-1 und C-2 verlangt einen positiven Torsionswinkel $(\text{HO-})\text{C}(\text{H}_2)\text{-C}(\text{-OH})$ und das ist in Übereinstimmung mit dem beobachteten starken positiven Cotton-Effekt IV. Auch die CD-Bande I und die negative CD-Bande II sind in diesem Fall sehr intensiv. Man kann damit vom CD-Spektrum solcher Triolen mit 99 die absolute Konfiguration am C-2 bestimmen.



Der Circulardichroismus von in-situ Komplexen verschiedener Glykole der Zuckerreihe mit 99 bildet daher eine wertvolle Methode zur einfachen Bestimmung der Stereochemie mit kleinsten Mengen von Substanz.

4. Zusammenfassung

Es wurde eine neue Synthese von N-Glycosiden vorgestellt. Dabei bleibt offensichtlich bei der Wahl des peracetylierten Zucker-Derivats freie Hand, aber die Anwendungsbreite ist in Bezug des anderen Reaktionspartners bis jetzt auf silylierte N-Arylacetyl- oder N-Arylbenzamide begrenzt. In den so gebildeten peracetylierten N-Acetyl-N-aryl- β -D-glycopyranosylaminen ist auch die selektive Hydrolyse der Amid- und der Esterschutzgruppen erfolgreich durchgeführt. Ferner werden auch andere Möglichkeiten zur Darstellung von N-Glycosiden untersucht und ihre Unbrauchbarkeit bei Durchführung von solchen Synthesen eindeutig bewiesen.

Es wurde eine verbesserte Methode zur Darstellung von O- β -Glucosiduronsäure-Derivaten vorgeschlagen, bei der die Koenigs-Knorr-Synthese aus primären, sekundären und tertiären Alkoholen als Glycosidierungskomponenten mit sehr guten Ausbeuten verläuft, wenn Pivaloylreste oder Cyclohexancarbonsäureester als Schutzgruppen im Glucosiduronsäureteil benutzt werden. Es wurde auch die erste direkte O-Glycosidsynthese mit sterisch anspruchsvollen N-ungeschützten Aminoalkoholen durchgeführt.

Die Zuckerchemie wurde durch diese Arbeit um eine neue Derivatens-Klasse erweitert: es wurde über die Synthese der ersten zwei 1-Hydroperoxy-Zucker-Derivate berichtet.

Eine Frage der Zukunft bleibt aber die Lösung von zwei Syntheseproblemen:

1) Die erfolgreiche Cyclisierung, die zu einem Glycopyranosidring führen wird, hervorgerufen durch intramolekularen nucleophilen Angriff der OH-Gruppe am C-5 auf ein intermediär gebildetes Enoletherepoxid vom Typ 74.

2) Die Suche nach in sterischer und elektronischer Hinsicht geeigneten Schutzgruppen, die über eine antiperiplanare Anordnung der X- und HO-

Gruppen das Schließen des Epoxidringes in einem 1-Halogeno-2-hydroxy- β -D-glucopyranuronsäure-Derivat mit Hilfe einer sorgfältig ausgewählten Base ermöglicht.

Ferner wurde gezeigt, daß das Vorzeichen des Cotton-Effektes IV im CD der Komplexe von Zucker-Diolen und $[\text{Mo}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$ eindeutig mit dem Vorzeichen des Torsionswinkels in vic-Glykolen der Zuckerreihe korreliert und die Größe des Cotton-Effektes III Aussagen über das Vorhandensein von in axialer Stellung benachbarter RO-Gruppen machen kann. Auch in prim.-sec. 1,3- oder 1,2-Zucker-Diolen kann man die Stereochemie vom Cotton-Effekt IV ableiten. Ein weiterer Vorteil dieser chiroptischen Methode zur Lösung von stereochemischen Problemen in der Zuckerreihe ist das Verwenden von kleinsten Mengen der Substanz.

5. Experimenteller Teil

5.1 Vorbemerkungen

Alle Reaktionen mit siliciumorganischen und metallorganischen Reagenzien wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgas ausgeführt.

Die dafür benötigten Lösungsmittel, THF und Dichlorethan, wurden immer unmittelbar vor ihrem Einsatz von LiAlH_4 abdestilliert. Benzol wurde über Natrium getrocknet, anschließend destilliert und über einer Blei-Natrium-Legierung "dri-Na" aufbewahrt. Chlortrimethylsilan wurde jeweils vor der Reaktion frisch abdestilliert. Triethylamin wurde über KOH getrocknet und aufbewahrt.

Vor Reaktionsansatz wurden beide Zucker-Derivate (1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose 13 und 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 14) bei 80° i.Vak. (0,1 Torr) 2 Stunden getrocknet.

Zur Dünnschichtchromatographie dienten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolien (Fa. Merck) und die Lokalisierung der Substanzflecken erfolgte durch Ansprühen mit Cersulfat-Molybdätophosphorsäure-Schwefelsäure und Entwickeln in der Hitze.

Die säulenchromatographische Reinigung der Substanzen erfolgte in einfachen Fällen mit Kieselgel (0,05-0,1 mm) der Fa. Herrmann, Köln, in Glassäulen variabler Größe, bei schwierigeren Reinigungen an Säulen, gepackt mit Kieselgel 60, Korngröße 0,040-0,063 mm (230-400 mesh ASTM) bei mittlerem Drücken. Die mobile Phase bestand aus Dichlormethan/Essigsäure-ethylester-Gemischen oder bei O-Pivaloyl-Zucker-Derivaten aus Petroläther/Essigsäure-ethylester-Gemischen.

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroskopheiztisch der Fa. Reichert (Wien) nach L. Kofler bestimmt.

Zur Aufnahme der Infrarotspektren wurden die Geräte 257 und 221 der Fa. Perkin-Elmer sowie IR-400 der Fa. Shimadzu verwendet. Es sind die Wellenzahlen der intensivsten Banden und solche, die zur Identifizierung spezifischer funktioneller Gruppen charakteristisch sind, aufgeführt.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden bei 60 MHz auf den Geräten T-60 und A-60 der Fa. Varian, bei 80 MHz auf dem Gerät WP-80 der Fa. Brucker, bei 250 MHz auf WH-250, bei 270 MHz auf HX-270 und bei 400 MHz auf A-400 der gleichen Firma aufgenommen. Als Lösungsmittel - wenn nicht angegeben - diente immer Deuteriochloroform mit einem Zusatz von Tetramethylsilan ($\delta = 0\text{ ppm}$) als interner Standard. Die Multiplizitäten der Signale werden durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, J kennzeichnet die Koppelkonstante. Die Bestimmung der chemischen Verschiebung von Amino- und Hydroxyl-Protonen erfolge durch eine wiederholte Aufnahme der Spektren, nachdem die Probenlösung mit Deuteriumoxid geschüttelt worden war. Die meisten Signale sind durch selektive Entkopplung zugeordnet. Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 27 - 37 und 53 - 63 sind in Tabellenform in dem Syntheseteil zusammengefasst.

Auf den Geräten WH-90 und WM-250 der Fa. Brucker wurden die ^{13}C -NMR-Spektren bei 22,64 bzw. 62,90 MHz gemessen.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte auf den Geräten CH-5 und CH-7 der Fa. Varian MAT GmbH Bremen bei 70 eV. CI ist die Abkürzung für das Chemische Ionisation-Spektrum.

Zur Messung des Circular dichroismus diente der Dichrograph Mark III des französischen Herstellers Jobin Yvon. Das vermessene Originalspektrum wurde über einen angeschlossenen PDP-8/e-Computer (Auflösung des Computers 1 Datenpunkt pro nm) umgerechnet und ausgeschrieben. Zu einer Lösung des Stammkomplexes, die etwa 6,42 mg 99 in 10 ml DMSO ent-

hält (bei 0°C etwa Tage haltbar), wurde so viel festes Zucker-Derivat zugegeben, bis das Verhältnis "Stammkomplex" zum Glykol etwa 1:0,8 bis 1:2,5 (mol/mol) beträgt. Alle CD-Werte sind als "fiktive" $\Delta\epsilon'$, bezogen auf die gesamte Ligandenkonzentration, angegeben, da die Konzentration(en) des(der) optisch aktiven Komplex(es)-en unbekannt ist (sind). Sterisch gehinderte Glykole komplexieren schwach und erzeugen im Vergleich mit besser komplexierenden viel kleinere $\Delta\epsilon'$ -Werte. Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration ist eine quantitative Interpretation dieser $\Delta\epsilon'$ -Werte nicht nötig. Alle für die CD-Messungen verwendeten Zucker-Diole 102 - 125 und das Triol 126 wurden uns freundlicherweise von Herrn Dr. A. Lipták zur Verfügung gestellt.

5.2 Synthesevorschriften

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 14

7,6g (0,1 mol)(+)-D-Glucofuranurono-6,3-lacton wurden zu 100 ml trockenem Methanol, das 0,15 g Natriummethylat enthielt, in einer Portion gegeben. Nach 2stdg.Rühren löste sich die ganze Menge Glucuronolacton und man destillierte das Methanol i.Vak. ab. Der sirupartige Rückstand wurde in 70 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Man tropfte ganz langsam zu dieser Mischung eine Lösung von 0,3 ml Perchlorsäure in 10 ml Essigsäureanhydrid zu. Dabei sollte die Temperatur des Reaktionsgemisches niemals über 40° C steigen. Man rührte noch 12 Stunden bei RT und nach erneuter Zugabe von 0,1 ml Perchlorsäure wurde das Reaktionsgemisch noch 10 Stunden bei 4° C aufbewahrt. Der auskristallisierte 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 32%

Schmp.: 177-179 °C

IR(CHCl₃): 1750, 1430, 1360, 1210, 1080, 1030, 970, 880 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 2.05 (9H); 2.12 (s,3H); 3.74 (s,3H); 4.18 (m,1H);
5.00-5.35 (m,3H); 5.79 (d,1H, J_{1,2} = 9 Hz)

MS: m/z = 310 (M - OAc)⁺, 273, 227, 185, 156, 143, 114, 103,
85, 73, 43

N-Acetyl-8-amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Acetyl-nomifensin)

Zu einer Lösung von 2.38 g (10 mmol) 8-Amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Nomifensin) in 5 ml wasserfreiem Benzol wurden 1.1 ml (11 mmol) Acetanhydrid unter Rühren so zugetropft, daß das Lösungsmittel bei gelindem Sieden gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Std. gekocht und danach abgekühlt, wobei das Produkt auskristallisierte. Man saugte ab, wusch mit Petrolether und trocknete i.Vak.

Ausbeute: 92%

IR(CHCl₃): 3420, 3250, 2940, 2780, 1680, 1580, 1490, 1450, 1370,
1270, 1130, 900 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 2.23 (s,3H); 2.47 (s,3H); 2.61 [m,1H(2-H_a)]; 3.03 [m,1H(2-H_b)]; 3.61 [m,2H(1-H_a und 1-H_b)]; 4.30 [m,1H(4-H)]
6.78-7.41 (m,10H)

MS: m/z = 280 (M)⁺, 265, 237, 222(100%), 194, 178, 131, 91, 43

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von silylierten N-Arylacetamiden

In einer ausgeheizten Apparatur wurden unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) 10 g N-Arylacetamid und Triethylamin (die Menge ist

in Tabelle 7 gegeben) in 100 ml trockenem Benzol unter Rühren zum Sieden gebracht. Die Mischung wurde tropfenweise mit Trimethylchlorsilan (die Menge ist in Tabelle 7 gegeben), gelöst in 50 ml trockenem Benzol, versetzt. Nach weiterem 2-stündigen Rühren und Sieden ließ man das Reaktionsgemisch erkalten und filtrierte unter Argon den Triethylammoniumchlorid-Niederschlag mit Hilfe einer Drucknutsche ab. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurden die silylierten N-Arylacetamide durch fraktionierte Destillation mit einer Vigreux-Kolonnen gereinigt.

Tabelle 7: Reagenzienmengen des Silylierungsansatzes

Ausgangsamid	Pro- dukt	Trimethyl- chlorsilan	Triethylamin
Acetanilid (74mmol)	<u>15</u>	8g(9,3ml;74mmol)	7,5g(10,3ml;74mmol)
p-Nitroacet- anilid(56mmol)	<u>16</u>	6,3g(7,3ml;58mmol)	5,7g(7,8ml;56mmol)
p-Chloracet- anilid(59mmol)	<u>17</u>	7,0g(8,0ml;64mmol)	6,4g(8,7ml;63mmol)
p-Methoxy- acetamilid(60 mmol)	<u>18</u>	7,1g(8,2ml;65mmol)	6,5g(8,8ml;64mmol)
o-Methyl- acetanilid(67mmol)	<u>19</u>	8,1g(9,5ml;75mmol)	7,5g(10,3ml;74mmol)
Acetyl- nomifensin(36mmol)	<u>20</u>	8g(9,3ml,74 mmol)	7,5g(10,3ml;74mmol)

N-Phenylethanimidsäure-trimethylsilylester und N-Phenyl-N-trimethylsilyl-
acetamid 15

IR(CCl₄): 3040, 2940, 1640, 1580, 1480, 1370, 1280, 1240, 940, 840 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 0.15(s) und 0.31(s) (insgesamt 9H im Verhältnis 3:1);

1.76 (s,breit,3H); 6.85-7.35 (m,5H)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{C}_6\text{D}_6)$: 0.2, 16.9, 23.0, 121.2, 122.9, 126.9, 129.0, 143.2,
149.4, 160.3, 175.3 ppm

MS: m/z = 207, 192, 134, 118 $[\text{M} - \text{OSi}(\text{CH}_3)_3]^+$, 91(100%), 73

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NOSi}$ (207.3)	Ber.	C 63,71	H 8,27	N 6,76
	Gef.	C 63,8	H 8,4	N 6,9

N-p-Nitrophenylethanimidsäure-trimethylsilylester 16

$\text{IR}(\text{CCl}_4)$: 3080, 2960, 2900, 1650, 1590, 1510, 1490, 1380,
1340, 1300, 1250, 1110, 1025, 950, 850 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 0.32 (s,9H); 1.87 (s,3H); 6.8 (d, J = 9.6 Hz, 2H);
8.17 (d, J = 9.6 Hz, 2H)

MS: m/z = 252, 237, 163 $[\text{M} - \text{OSi}(\text{CH}_3)_3]^+$, 116, 73(100%), 43

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ (252,5)	Ber.	C 52,32	H 6,39	N 11,09
	Gef.	C 52,2	H 6,3	N 11,0

N-p-Chlorphenylethanimidsäure-trimethylsilylester und N-p-Chlorphenyl-
-N-trimethylsilylacetamid 17

$\text{IR}(\text{CCl}_4)$: 3040, 2960, 1660, 1480, 1370, 1295, 1250, 1240,
1030, 850 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 0.15(s) und 0.28(s) (insgesamt 9H im Verhältnis 1:3);
1.80 (s,breit,3H); 6.6-7.3 (m,4H)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.4, 17.3, 23.4, 117.2, 122.4, 128.9, 129.1, 129.7,
129.9, 132.9, 141.4, 147.7, 160.9, 176.6 ppm

MS: m/z = 243, 241, 218, 216, 171, 169, 154, 152 $[M - \text{OSi}(\text{CH}_3)_3]^+$
129, 127(100%), 43

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNOSi}$ (241,8)	Ber.	C 54,64	H 6,67
	Gef.	C 54,7	H 6,8

N-p-Methoxyphenyl-N-trimethylsilylacetamid 18

IR(CCl_4): 3040, 3010, 2960, 2900, 2840, 1650, 1500, 1370,
1320, 1290, 1250, 1040, 950, 900, 840 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 0.16 (s,9H); 1.78 (s,3H); 3.8 (s,3H); 6.85 (s,breit,4H)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.6, 22.9, 114.1, 128.9, 135.1, 158.0, 177.0 ppm

MS: m/z = 237, 222, 208, 164, 122, 108, 43

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Si}$ (237,4)	Ber.	C 60,72	H 8,07	N 5,90
	Gef.	C 60,6	H 8,0	N 6,0

N-o-Toluylethanimsäure-trimethylsilylester und N-o-Toluyl-N-tri-
methylsilylacetamid 19

IR(CCl_4): 3040, 3000, 2940, 1640, 1590, 1480, 1360, 1280,
1240, 1020, 940, 890, 840 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 0.2(s) und 0.35(s) (insgesamt 9H im Verhältnis 2:1);
1.7 (s,breit,3H); 2.2 (s,breit,3H); 6.8-7.15 (m,4H)

MS: m/z = 221, 206, 148, 132 $M - \text{OSi}(\text{CH}_3)_3^+$, 107(100%),
91, 73, 43

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOSi}$ (221.4)	Ber.	C 65,11	H 8,65	N 6,33
	Gef.	C 65,0	H 8,5	N 6,2

N-8-(2-Methyl-4-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyloethanimidsäure
-trimethylsilylester und N-8-(2-Methyl-4-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolinylo-N-trimethylsilylacetamid **20**

IR(CCl ₄):	3050, 3200, 2940, 2770, 1650, 1580, 1490, 1450, 1370, 1280, 1250, 1020, 920, 840
¹ H-NMR: δ =	0.08(m) und 0.25(m) (insgesamt im Verhältnis 3:2); 1.85 (d,breit,3H); 2.45 (m,3H); 2.60 (m,1H); 3.00 (m,1H); 3.3-3.8 (m,2H); 4.3 (t,1H); 6.5-7.4(m,8H)
MS: m/z =	352, 337, 308, 279, 263 [M - OSi(CH ₃) ₃] ⁺ , 221, 147(100%), 131, 73
C ₂₁ H ₂₈ N ₂ OSi (352.5)	Ber. C 71,54 H 8,00 N 7,95 Gef. C 71,7 H 8,2 N 7,8

N-Phenylbenzimidäure-trimethylsilylester **21**

Eine Lithiumdiisopropylamid-Lösung (5.1 mmol) tropfte man bei -78°C zu 0.98 g (5 mmol) Benzamid in 15 ml THF. Unter Argon rührte man noch 30 min und danach tropfte man 0.6 g (5.5 mmol) Trimethyl-chlorsilan zu. Nach Entfernen des Kühlbades und 8 stdg. Rühren bei Raumtemp., zieht man das Lösungsmittel i.Vak. ab und destilliert den Rückstand mit einer Vigreux-Kolonne.

IR(CCl ₄):	3040, 2940, 1625, 1590, 1480, 1440, 1250, 1080, 1020, 920, 850 cm ⁻¹
¹ H-NMR: δ =	0.2 (s,9H); 6.9-7.9 (m,10H)
MS: m/z	269, 254, 180 [M - OSi(CH ₃) ₃] ⁺ (100%), 135, 105, 77, 73
C ₁₆ H ₁₉ NOSi (269.4)	Ber. C 71,33 H 7,11 N 5,20 Gef. C 71,2 H 7,2 N 5,1

Methyl-N-phenyl-N-trimethylsilylcarbamat 24

Zu einem Gemisch aus 10 g (66 mmol) Methyl-N-phenylcarbamat 22 und 8 g (11 ml, 79 mmol) Triethylamin in 40 ml trockenem THF wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 9 g (10.5 ml; 83 mmol) Trimethylchlorsilan zugetropft. Das Gemisch wurde 3 Std. bei 70–80°C gekocht und nach Erkalten mit Hilfe einer Drucknutsche unter Argon abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. wurde das Rohprodukt durch fraktionierte Destillation mit einer Vigreux-Kolonne gereinigt.

Ausbeute: 60%

IR(CCl₄): 1630, 1255, 850, 760 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 0.17 (s,9H); 4.1 (s,3H); 6.8 – 7.2 (m,5H)

MS: m/z = 223, 208, 192, 150

N-Isopropyl-N-trimethylsilylbenzamid 25

Bei Kühlung (-78°C) und Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) wurde zu einer Lösung von 1,63 g (10 mmol) N-Isopropylbenzamid 23 in 10 ml trockenem THF 0,64 g (10 mmol) Butyllithium (6,3 ml 1,6 M Lösung in Hexan) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur, tropfte man 1,1 g (10,1 mmol) Trimethylchlorsilan zu. Nach Entfernen des Kühlbades und 6 stdg. Rühren bei RT zog man das Lösungsmittel i.Vak. ab und destillierte den Rückstand mit einer Vigreux-Kolonne.

IR(CCl₄): 3040, 2950, 1650, 1430, 1250, 925, 850 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 0.1 (s,9H); 1.3 (d,6H, J = 8 Hz); 4.3 (Sextett, 1H, J = 8 Hz); 7.2 – 7.9 (m,5H)

MS: m/z = 235, 220, 192, 162, 105, 77

Allgemeine Vorschriften zur Synthese der 1-Amino-1-deoxy-glucosid- und -glucosiduronsäure-Derivate

Methode A: 1 mmol 13 oder 14, 1,5 g zerriebenes Molekularsieb (4 Å) und jeweils 1,2 mmol der silylierten Acylanilinderivate 15 - 21 wurden in 15 ml trockenem Dichlorethan in einer ausgeheizten Apparatur unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) gerührt. Zu dieser Lösung wurde mit Hilfe einer Spritze 1 mmol (220 mg; 0,18 ml) (2 mmol bei Verbindung 20) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zugegeben. Bei der in Tab.3 angegebenen Temperatur rührte man so lange, bis dünnschicht-chromatographisch kein weiterer Umsatz mehr nachweisbar war. Danach verdünnte man mit 30 ml Dichlormethan, filtrierte das Molekularsieb ab und wusch mit kalter NaHCO_3 -Lösung. Die Wasserphase wurde noch dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden danach mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt, die Produkte kristallisierte man aus Petrolether/Methylenchlorid um.

Methode B: Zu einer Lösung von 10 mmol N-Acetyl-N-arylammin in 7 ml Acetonitril wurden 3 g (3,6 ml; 15 mmol) BSA unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60°C erwärmt und bei dieser Temperatur noch weitere 2,5 Std. gerührt. Danach wurden die flüchtigen Komponenten i.Vak. abgezogen; den Rückstand löste man in 25 ml Dichlorethan und gab 3,76 g (10 mmol) 14 und 2 g Molekularsieb 4 Å zu. Unter Feuchtigkeitsausschluß fügte man 2,23 g (1,9 ml; 10 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester mit einer Spritze zu und rührte noch weitere 8 Std. bei 80°C. Danach verdünnte man mit Dichlormethan, filtrierte das Molekularsieb ab und wusch mit kalter NaHCO_3 -Lösung. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde durch Sä-

lenchromatographie gereinigt und ergab 2 bzw. 31, deren Eigenschaften mit denen von nach Methode A dargestellten Produkten identisch waren.

1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose 27

IR(CCl_4): 3040, 2940, 1740, 1680, 1590, 1490, 1420, 1380, 1280, 1220, 1030, 900, 690 cm^{-1}

MS: m/z = 465, 423, 331, 270, 230, 169, 164, 135, 122, 109, 93, 81, 43(100%)

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}$ (465,5)	Ber.	C 56,77	H 5,85	N 3,01
	Gef.	C 56,8	H 5,7	N 2,9

1-(N-Acetyl-N-p-nitrophenylamino)-1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose 28

IR(CCl_4): 3040, 1750, 1690, 1595, 1530, 1375, 1350, 1305, 1235, 1040, 810 cm^{-1}

MS: m/z = 468, 390, 348, 333, 317, 289, 274, 179, 168, 156, 140, 108, 102, 80, 43(100%)

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{12}$ (510,5)	Ber.	C 51,77	H 5,13	N 5,49
	Gef.	C 51,9	H 5,2	N 5,5

1-(N-Acetyl-N-p-chlorphenylamino)-1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose 29

IR(CCl_4): 3040, 2950, 1750, 1690, 1490, 1370, 1225, 1090, 1040, 900, 835 cm^{-1}

MS: m/z = 499, 457, 331, 306, 211, 198, 169, 141, 127, 109, 81, 43(100%)

$C_{22}H_{26}ClNO_{10}$ (499,9)

Ber. C 52,86 H 5,24 N 2,80

Gef. C 52,8 H 5,2 N 2,8

1-(N-Acetyl-N-o-toluylamino)-1-deoxy-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-
-glucopyranose 30

IR(CCl_4): 3040, 2950, 1750, 1680, 1480, 1370, 1250, 1225, 1030, 900 cm^{-1}

MS: m/z = 479, 437, 419, 359, 331, 318, 286, 257, 244, 180, 170,
136, 109, 91, 80, 43(100%)

$C_{23}H_{29}NO_{10}$ (479,5)

Ber. C 57,61 H 6,10 N 2,92

Gef. C 57,7 H 6,0 N 2,9

1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyran-
uronsäure-methylester 31

IR(CCl_4): 3040, 2940, 1750, 1680, 1590, 1490, 1430, 1360, 1280,
1230, 1090, 1030, 890 cm^{-1}

MS: m/z = 451, 409, 392, 350, 331, 317, 290, 272, 257, 230, 215,
188, 155, 134, 127, 93, 77, 43(100%)

$C_{21}H_{25}NO_{10}$ (451,4)

Ber. C 55,87 H 5,58 N 3,10

Gef. C 56,0 H 5,6 N 3,1

1-(N-Acetyl-N-p-chlorphenylamino)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-
-glucopyranuronsäure-methylester 32

IR(CCl_4): 3030, 2960, 1760, 1690, 1490, 1430, 1375, 1290, 1240,
1220, 1090, 1040, 910, 840, 730 cm^{-1}

MS: m/z = 486, 444, 317, 305, 265, 256, 214, 154, 126, 43(100%)

$C_{21}H_{24}ClNO_{10}$ (485,9) Ber. C 51,91 H 4,98 N 2,88

Gef. C 51,9 H 5,1 N 3,0

1-(N-Acetyl-N-o-toluylamino)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuron-säure-methylester 33

IR(CCl_4): 3040, 2940, 1750, 1680, 1480, 1370, 1230, 1040, 900 cm^{-1}

MS: m/z = 465, 423, 407, 345, 317, 304, 286, 244, 178, 155, 136, 127, 91, 43(100%)

$C_{22}H_{27}NO_{10}$ (465,5) Ber. C 56,77 H 5,85 N 3,01

Gef. C 56,8 H 5,8 N 3,0

1-[N-Acetyl-N-8-(2-methyl-4-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylamino]-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 2

IR($CHCl_3$): 3020, 2940, 2780, 1740, 1440, 1360, 1230, 1030, 980, 880, 700 cm^{-1}

MS: m/z = 596, 581, 553, 537, 493, 477, 435, 317, 279(100%), 222, 194, 155, 127, 91, 43

$C_{31}H_{36}N_2O_{10}$ (596,6) Ber. C 62,40 H 6,08 N 4,70

Gef. C 62,9 H 6,7 N 4,5

1-(N-Benzoyl-N-phenylamino)-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 34

IR(CCl_4): 3060, 2960, 1760, 1670, 1600, 1580, 1490, 1370, 1240, 1220, 1040, 980 cm^{-1}

MS: m/z = 513, 453, 393, 334, 317, 257, 197, 155, 127, 105(100%), 77, 43

$C_{26}H_{27}NO_{10}$ (513,5)

Ber. C 60,81 H 5,30 N 2,73

Gef. C 60,9 H 5,3 N 2,7

Triethyloxonium-tetrafluoroborat

In einer ausgeheizten Apparatur wurde unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) 28,4 g (25,2 ml; 0,2 mmol) frisch destilliertes Bortrifluorid-Etherat in 50 ml trockenem Ether gelöst. Zu diesem gut gerührten Gemisch wurde 14 g (11,9 ml; 0,15 mmol) frisch destilliertes Epichlorhydrin so zugetropft, daß das Lösungsmittel bei gelindem Sieden gehalten wurde. Danach wurde das Reaktionsgemisch noch 1 Std. gekocht und anschließend 10 Std. bei RT stehen gelassen. Die auskristallisierte weiße Masse von Triethyloxonium-tetrafluoroborat wurde mit Hilfe einer Drucknutsche unter Argon abfiltriert und dreimal mit je 50 ml trockenem Diethylether gewaschen. Das feuchtigkeitsempfindliche Produkt kann unter trockenem Diethylether bei -16°C monatelang aufbewahrt werden.

Ausbeute: 90%

Schmp.: $90 - 91^{\circ}\text{C}$ (Zers.)

1-Deoxy-1-phenylamino-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 36

Eine 5 proz. Lösung von 31 in trockenem Dichlormethan wurde unter Argon mit 1.5 Äquiv. Triethyloxonium-tetrafluoroborat umgesetzt. Die farblose, homogene Lösung wurde noch weitere 6 - 8 Std. bei RT gerührt. Danach gab man kalte, gesättigte, wässrige NaHCO_3 -Lösung, die ungefähr 2 Äquiv. NaHCO_3 enthält, hinzu. Nach 10 min wurden beide Phasen

getrennt, die wässrige wusch man 3 mal mit Dichlormethan und die vereinigten organischen Phasen wurden danach über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i.Vak. abdestilliert und das Rohprodukt aus Petrol-ether-Methylenchlorid umkristallisiert.

Ausbeute: schwankt zwischen 60 und 80%

Schmp.: 106 - 110°C

IR(CHCl_3): 3430, 3030, 1750, 1605, 1430, 1380, 1230, 1040, 890 cm^{-1}

MS: m/z = 408, 350, 317, 290, 230, 188, 155, 135, 127, 122(100%),
104, 93, 86, 77, 43

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_9$ (409,4)	Ber.	C 55,74	H 5,66	N 3,42
	Gef.	C 55,8	H 5,7	N 3,3

1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-1-deoxy- β -D-glucopyranuronsäure 37

Eine Lösung von 0,45 g (1 mmol) 31 und 0,054 g (1 mmol) Natrium-methylat in 3 ml trockenem Methanol wurde 24 Std. bei RT gerührt. Nach Einengen i.Vak. wurden 2 ml H_2O zugegeben, danach rührte man 30 min bei 4°C. Anschließend wurde Methylenchlorid (10 ml) zugefügt und mit verd. HCl gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 80%

Schmp.: 186 - 189°C (Zers.)

IR(CHCl_3): 3600-2700, 1720, 1670, 1590, 1030, 970 cm^{-1}

MS: m/z = 311 (M^+), 293, 266, 224, 177, 159, 135, 93(100%), 77

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (311,29)	Ber.	C 54,02	H 5,50
	Gef.	C 53,68	H 5,24

N-Trimethylsilylanilin

Zu 13 g (13 ml, 0.14 mol) Anilin wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 24 g (27.9 ml, 0.26 mol) Trimethylchlorsilan zugetropft. Dabei stieg die Temperatur auf ca. 40 °C an. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und der weiße Niederschlag wurde mit Hilfe einer Drucknutsche unter Argon abfiltriert. Fraktionierte Destillation ergab zuerst Trimethylchlorsilan und nachher das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 55%

Siedepunkt: 97 - 98 °C (16 mmHg)

IR(CHCl₃): 3380, 3060, 3010, 2940, 2870, 1590, 1490,
1460, 1380, 1280, 1240, 1030, 990,
890 cm⁻¹

¹H-NMR (60 MHz): δ = 0.1 (s,9H); 4.6 (s,1H); 6.8-7.6 (m,5H)

MS: m/z = 165, 150, 92, 73

1-Brom-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranuronsäure-methylester 39

Zu 10 g (27 mmol) 14 wurde unter Rühren 40 ml etwa 33%-iger Bromwasserstoff in Eisessig zugetropft. Nach Auflösen wurde das Reaktionsgemisch noch 12 Std. bei 4 °C aufbewahrt. Man destillierte das Lösungsmittel i.Vak. ab und nahm den Rest in CH₂Cl₂ auf, wusch mit eiskalter NaHCO₃-Lösung und eiskaltem Wasser. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der sirupartige Rest kristallisierte im absoluten Ethanol aus.

Ausbeute: 85%

Schmp.: 105-106 °C

IR(CHCl₃): 1750, 1430, 1360, 1290, 1120, 1030, 890 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 2.04 (s,3H); 2.05 (s,3H); 2.1 (s,3H); 3.7 (s,3H);
4.58 (d, J_{4,5} = 9.5 Hz); 4.83 (dd, J_{1,2} = 4.2 Hz,
J_{2,3} = 9.5 Hz); 5.30 (t, J = 9.5 Hz); 5.68 (t,
J = 9.5 Hz); 6.60 (d, J = 4.2 Hz)

MS: m/z = 398, 396, 391, 353, 317, 303, 257, 197, 85, 43

C ₁₃ H ₁₇ BrO ₉ (397,2)	Ber.	C 39,31	H 4,31
	Gef.	C 39,1	H 4,2

1-Azido-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäure-methyl-
ester 40

Ein Gemisch aus 10 g (25 mmol) frisch hergestelltem 39 und 5 g (77 mmol) trockenem NaN₃ wurden in 100 ml trockenem Formamid unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) bei einer Temperatur von 80 °C 4 Std. gerührt. Nachher wurde das Reaktionsgemisch in 1 l eiskaltem Wasser aufgenommen und 12 Std. bei 4 °C aufbewahrt. Das auskristallisierte Produkt 40 wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 64%

Schmp.: 153-154 °C

IR(CHCl₃): 2940, 2840, 2115, 1745, 1440, 1370, 1240, 1070,
1030, 940, 900, 800 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 2.05 (s,6H); 2.1 (s,3H); 3.78 (s,3H); 4.13 (d,1H,
J = 10 Hz); 4.73 (d,1H, J = 9 Hz); 4.97 (t,1H,
J = 9.5 Hz), 5.27 (m,2H)

MS: m/z = 316, 274, 257, 229, 212, 180, 173, 155, 127, 103,
79, 66

$C_{13}H_{17}N_3O_9$ (359,3)	Ber.	C 43,46	H 4,81	N 11,79
	Gef.	C 43,2	H 4,7	N 11,7

1-Amino-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 38

2 g (5.6 mmol) 40 wurden in 40 ml Dioxan gelöst. Es wurden 0.2 g (0.9 mmol) PtO_2 zugegeben und man hydrierte in der Hydrierungsapparatur 8 Std. bei RT. Während der Reaktion wurde alle 45 min der gebildete Stickstoff ausgeschieden. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wurde i.Vak. eingengt. Es blieb ein hellgelber Rest, der aus Ethanol umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 90%

Schmp.: 136-139 °C (Zersetzung)

IR(CCl_4): 3380, 3000, 2940, 1745, 1630, 1430, 1370, 1240, 1030, 975 cm^{-1}

1H -NMR: δ = 2.05 (s,6H); 2.08 (s,3H); 2.11 (m,2H); 3.76 (s,3H); 4.05 (d,1H, J = 10 Hz); 4.25 (m,1H); 4.88 (t,1H, J = 10 Hz); 5.17 (t,1H, J = 10 Hz); 5.32 (t,1H, J = 10 Hz)

MS: m/z = 274, 260, 230, 214, 186, 157, 144, 127, 112, 88, 59

$C_{13}H_{19}NO_9$ (333,3)	Ber.	C 46,85	H 5,14	N 4,20
	Gef.	C 46,5	H 5,0	N 4,3

1- Deoxy - 1- [(2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucopyranosyluronsäure-methylester) - amino]-2,3,4-tri-O-acetyl-D-glucopyranuronsäure-methylester 43

Diese Verbindung wurde als einziges Reaktionsprodukt bei dem Ansatz von 38 mit n-Butylbromid oder dem Epoxid 41 in siedendem Ethanol isoliert. Nach säulenchromatographischer Trennung wurde 43 aus Ethanol umkristallisiert.

Schmp.: 235-237 ° C (Zersetzung)

IR(CHCl₃): 3360, 2940, 1750, 1430, 1370, 1240, 1030, 980 cm⁻¹

MS: m/z 607 (M - CH₂CO)⁺, 589, 529, 331, 317, 274, 230, 214, 186, 127, 88,43 (100%)

C ₂₆ H ₃₅ NO ₉ (649.57)	Ber.	C 48,07	H 5,43	N 2,16
	Gef.	C 48,3	H 5,2	N 1,9

1-Chloro-1-deoxy-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranuronsäure-methylester 43

3.76 g (10 mmol) 14 wurden in 20 ml Chloroform gelöst und man tropfte nachher 2.1 g (11 mmol) TiCl₄ unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutz Argon) zu. Man rührte 3 Std. bei RT weiter. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ verdünnt und man wusch mit eiskalter NaHCO₃-Lösung, dann mit eiskaltem Wasser. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingengt. Man kristallisierte in Ethanol um.

Ausbeute: 79%

Schmp.: 97-99 ° C

IR(CCl₄): 2940, 1740, 1420, 1360, 1210, 1100, 1060, 1030, 900, 660 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): δ = 2.04 (s,6H); 2.12 (s,3H); 3.76 (s,3H); 4.55 (m,1H); 5.05 (m,2H); 5.58 (t,1H, J = 9.5 Hz), 6.3 (d,1H, J = 4 Hz)

MS: m/z = 317 ($M - \text{Cl}$) $^{+}$, 275, 257, 197, 173, 155, 127, 73, 43

1,2,3,4-Tetra-O-pivaloyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 53

Zu einer Suspension von 17.6 g (0.1 mol) (+)-D-Glucofuranurono-6,3-lacton 51 in 100 ml abs. Methanol wurden 0.15 g Natriummethylat gegeben, danach wurde 1 h lang bei RT gut gerührt. Anschließend wurde das Methanol i.Vak. abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von 120 ml Chloroform und 70 ml Pyridin gelöst. Man tropfte langsam 75 ml Pivaloylchlorid zu, wobei die Temperatur bis auf 55°C ansteigen kann und rührte sechs Tage bei RT. Danach wurde i.Vak. eingeeengt und der Rückstand fünfmal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 2N H_2SO_4 , NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und dann i.Vak. eingedampft. Der bräunliche Rückstand ließ sich aus Ethanol umkristallisieren.

Ausbeute: 54%

Schmp.: 153-155 °C

MS: m/z = 459 ($M - \text{Pivaloyl}$) $^{+}$, 443 ($M - \text{Pivaloyloxy}$) $^{+}$, 342, 57 (100%)

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_{11}$ (544,6) Ber. C 59,54 H 8,14
Gef. C 59,48 H 8,07

1-Brom-1-deoxy-2,3,4-tri-O-pivaloyl- α -D-glucopyranuronsäure-methylester 54

Zu einer Lösung von 7,4 g (13,6 mmol) 53 in 10 ml Dichlormethan wurden unter kräftigem Rühren bei 0 °C 15 ml einer 33proz. Lösung von HBr in Eisessig zugetropft, danach wurde noch 20 Std. lang bei RT weiter gerührt. Nach Einengen i.Vak. löste man den Rückstand in 80 ml Dichlormethan, wusch mit eiskalter NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknete mit MgSO_4 , dampfte i.Vak. ein und kristallisierte aus absol. Ethanol um.

Ausbeute: 70%

Schmp.: 89-91 °C

MS: m/z = 524/522, 443(M - Br)⁺, 341, 257, 241/239

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BrO}_9$ (523,4) Ber. C 50,49 H 6,74

Gef. C 50,56 H 6,78

Methyl-2,3,4-tri-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosiduronsäure-methylester 55

Eine Suspension von 300 mg (0,57 mmol) 54 in 5 ml absol. Methanol wurde mit 200 mg (0,72 mmol) Silbercarbonat und 2 g zerriebenem Molekularsieb (3 Å) versetzt und unter Argon 4 Std. lang gerührt. Danach verdünnte man mit 30 ml Dichlormethan und zentrifugierte 15 min (3000 U/min). Nach Dekantieren wurde der Rückstand erneut in gleicher Weise mit 30 ml Dichlormethan behandelt, die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend i.Vak. eingeeengt. Man kristallisierte aus Ethanol um.

MS: m/z = 415 (M - CO_2Me)⁺, 372 (M - Pivalinsäure)⁺, 313, 211, 127, 57(100%)

$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$ (474,5) Ber. C 58,21 H 8,07

Gef. C 58,0 H 8,1

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der übrigen pivaloylierten Glucosiduronsäure-Derivate 56-59

300 mg (0,57 mmol) 54 und 0,8 mmol des Alkohols wurden in 5 ml trockenem Dichlorethan gelöst, mit 200 mg Silbercarbonat und 2 g zerriebenen Molekularsieb (3 Å) versetzt und unter Argon so lange gerührt, bis dünnstschichtchromatographisch vollständiger Umsatz nachweisbar war. Alle 24 Std. wurden dabei weitere 50 mg Silbercarbonat und 2-3 ml Dichlorethan zugegeben. Danach verdünnte man mit 30 ml Dichlorethan und arbeitete so auf, wie bei der Darstellung von 55 beschrieben. Das Rohprodukt wurde vor dem Kristallisieren säulenchromatographisch gereinigt.

tert-Butyl-2,3,4-tri-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosiduronsäure-methylester 56

MS: m/z = 459 (M - C₄H₉)⁺, 443 (M - C₄H₉O)⁺, 358, 312, 228, 85, 57(100%)

C ₂₆ H ₄₄ O ₁₀ (516,6)	Ber.	C 60,45	H 8,58
	Gef.	C 60,3	H 8,1

(2,2,2-Trichlorethyl)-2,3,4-tri-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosiduronsäure-methylester 57

MS: m/z = 533 (M - C(CH₃)₃)⁺, 531, 490, 443, 388, 331, 239, 197, 85, 57(100%)

C ₂₄ H ₃₇ Cl ₃ O ₁₀ (591,9)	Ber.	C 48,70	H 6,30
	Gef.	C 49,0	H 6,3

(2-Adamantanyl)-2,3,4-tri-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosiduronsäure-methylester 58

MS: m/z = 537 (M - C₄H₉)⁺, 493, 492, 443, 391, 390, 341, 331

135, 85, 57(100%)

$C_{32}H_{50}O_{10}$ (594,7) Ber. C 64,62 H 8,47

Gef. C 64,2 H 8,3

(Androst-4-en-3-on-17 β -yl)-2,3,4-tri-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosiduronsäure-
-methylester 59

IR($CHCl_3$): 2950, 2920, 2860, 1740, 1660, 1615, 1480, 1460, 1440,
1400, 1360, 1275, 1140, 1030 cm^{-1}

MS: m/z = 730, 443, 341, 271, 241, 85, 57(100%)

$C_{41}H_{62}O_{11}$ (730,9) Ber. C 67,37 H 8,55

Gef. C 67,35 H 8,46

2,3,4-Tri-O-pivaloyl-D-glucopyranuronsäure-methylester 50

IR($CHCl_3$): 3570, 3280, 2950, 2860, 1730, 1480, 1460, 1440, 1395,
1365 (Dublett), 1245, 1140, 1030 cm^{-1}

MS: m/z = 359 (M - OPiv) $^{+}$, 312, 241, 185, 85, 57(100%)

$C_{22}H_{36}O_{10}$ (460,5) Ber. C 57,38 H 7,88

Gef. C 57,3 H 7,8

1,2,3,4-Tetra-O-cyclohexancarbonyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester

Zu einer Suspension von 8,8 g (50 mmol) (+)-D-Glucofuranurono-6,3-lacton 51 in 50 ml absol. Methanol wurden 80 mg Natriummethylat gegeben. Nach einstündigem Rühren bei RT wurde das Methanol i.Vak. abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von 50 ml Methylenchlorid und 40 ml Pyridin gelöst. Man tropfte langsam 45 ml Cyclohexancarbonsäure-chlorid zu, wobei die Temperatur bis auf 50 °C ansteigen konnte,

und rührte 3 Tage bei RT. Danach wurde i.Vak. eingeeengt und der Rückstand fünfmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 2N H_2SO_4 , NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und dann i.Vak. eingedampft. Der Rückstand ließ sich aus Ethanol umkristallisieren.

Ausbeute: 63%

Schmp.: 176-178 °C

IR(CCl_4): 2940, 2860, 1755, 1445, 1380, 1320, 1250, 1160, 1130, 1090, 1040, 840 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1.28 (m, 20H); 1.8 (m, 20H); 2.3 (m, 4H); 3.71 (s, 3H); 4.16 [d, 1H(5-H), $J_{4,5}$ = 9.5 Hz]; 5.18 [t, 1H(3-H), $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 9.5 Hz]; 5.23 [t, 1H(4-H)]; 5.35 [t, 1H(2-H), $J_{1,2}$ = 9.5 Hz]; 5.77 [d, 1H(1-H)]

MS: m/z = 589 (M - CH_3CO_2) $^{+}$, 521, 449, 364, 349, 293, 265, 237, 223, 155, 127, 111, 84(100%), 56, 42

$\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{11}$ (648,8)	Ber.	C 64,79	H 8,08
	Gef.	C 64,7	H 8,2

1-Brom-1-deoxy-2,3,4-tri-O-cyclohexancarbonyl- α -D-glucopyranuronsäure-methylester 61

Zu einer Lösung von 6,5 g (10 mmol) 1,2,3,4-Tetra-O-cyclohexancarbonyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester in 10 ml Dichlormethan wurden bei 0 °C 12 ml einer 33proz. Lösung von HBr in Eisessig zugetropft und noch 8 Std. bei RT weitergerührt. Nach Einengen i.Vak. löste man den Rückstand in 70 ml Dichlormethan, wusch mit eiskalter NaHCO_3 -Lösung und eiskaltem Wasser, trocknete mit MgSO_4 , dampfte i.Vak. ein und kri-

stallisierte aus absol. Ethanol um.

Ausbeute: 76%

Schmp.: 139–142 °C

IR(CCl₄): 2940, 2860, 1755, 1450, 1320, 1250, 1160, 1130, 1040 cm⁻¹

MS: m/z = 602/600(M)⁺, 521, 393, 301, 238, 265, 207, 173, 155,
127, 111, 83(100%), 55

C ₂₈ H ₄₁ BrO ₉ (601,53)	Ber.	C 55,90	H 6,87
	Gef.	C 55,7	H 6,8

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der cyclohexancarbonylgeschützten

Glucosiduronsäure-Derivate

361 mg (0,6 mmol) 61 und 0,8 mmol des Alkohols wurden in 5 ml trockenem Dichlorethan gelöst, mit 200 mg Silbercarbonat und 2 g zerriebenen Molekularsieb (4 Å) versetzt und unter Argon so lange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz nachweisbar war. Alle 24 Std. wurden dabei weitere 80 mg Silbercarbonat und 3 ml Dichlorethan zugegeben. Danach verdünnte man mit 30–40 ml Dichlormethan und zentrifugierte 15 min (3000 U/min). Nach Dekantieren wurde der Rückstand erneut in gleicher Weise mit 40 ml Dichlormethan behandelt, die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

(2-Adamantanyl)-2,3,4-tri-O-cyclohexancarbonyl-β-D-glucopyranosiduronsäure-methylester 62

IR(CCl₄): 2930, 2860, 1750, 1440, 1380, 1310, 1250, 1155, 1130,
1035 cm⁻¹

MS: m/z = 672, 589 ($M - C_6H_{11}$)⁺, 521, 364, 293,
237, 155, 135, 111, 83(100%)

$C_{38}H_{56}O_{10}$ (672,83) Ber. C 67,83 H 8,39
Gef. C 67,7 H 8,4

(1-Adamantanyl)-2,3,4-tri-O-cyclohexanecarbenyl-β-D-glucopyranosiduronsäure-
-methylester 63

IR(CCl₄): 2930, 2860, 1750, 1440, 1380, 1310, 1250,
1155, 1130, 1035

MS: m/z = 569 ($M - C_6H_{11}$)⁺, 537 ($M - C_{10}H_{15}$)⁺,
521 ($M - OC_{10}H_{15}$)⁺, 388, 364, 317, 293,
237, 155, 135(100%), 111, 83

$C_{38}H_{56}O_{10}$ (672,83) Ber. C 67,83 H 8,39
Gef. C 67,6 H 8,5

(2S)-1-(tert-Butyltrifluoracetylamino)-3-(2-cyclopentylphenoxy)-isopropanol
(N-Trifluoracetylpenbutolol) 65

Zu einer Lösung von 1,45 g (5mmol) Penbutolol 64 und 0,7 ml (5 mmol) Triethylamin in 3,5 ml absol. Methanol wurde unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) 0,8 ml (7 mmol) Trifluoressigsäure-ethylester gegeben. Es wurde 35 Std. bei RT gerührt, anschließend mit 30 ml Dichlormethan verdünnt, mit verd. H₂SO₄ und dann mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Man kristallisierte das Rohprodukt aus Benzol um.

Ausbeute: 75%

IR(CHCl₃): 3360, 3040, 2920, 2840, 1655, 1590, 1480,
1440, 1400, 1360, 1160, 1120, 1030 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): = 1.4 (s,9H); 1.6-2.1 (m,9H); 3.1-3.4 (m,3H);
3.9-4.2 (m,2H); 4.5 (m,1H); 6.75-7.3 (m,5H)

MS: m/z = 290 ($\text{M} - \text{OCCF}_3$) $^{+}$, 276, 133, 100, 85,
83 (100%), 69, 57

(2S)-1-(Acetyl-tert-butylamino)-3-(2-cyclopentylphenoxy)-isopropylacetat

Zu einer Lösung von 2.9 g (10 mmol) Penbutolol 64 und 2.4 g (30 mmol) Pyridin in 10 ml Dichlorethan wurden langsam 3 g (30 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft. Man rührte noch 2 h bei RT. Danach wurde i.Vak. eingeengt und der Rückstand viermal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 2N H_2SO_4 , NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und dann i.Vak. eingedampft. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion überführt.

Ausbeute: mehr als 95%

$\text{IR}(\text{CHCl}_3)$: 3020, 2960, 2850, 1730, 1620, 1590, 1480,
1440, 1390, 1360, 1230, 1160 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): δ = 1.4 (s,9H); 1.6-2.0 (m,8H); 2.1 (s,3H);
2.2 (s,3H); 3.1-3.5 (m,1H); 3.7-4.1 (m,4H);
5.3 (m,1H)

MS: m/z = 291 ($\text{M} - \text{Ac} - \text{CH}_2\text{CO}$) $^{+}$, 276, 133, 121,
100, 86 (100%)

(2S)-1-(Acetyl-tert-butylamino)-3-(2-cyclopentylphenoxy)-isopropanol 66

Zu einer Suspension von 0.75 g (2 mmol) (2S)-1-(Acetyl-tert-butylamino)-3-(2-cyclopentylphenoxy)-isopropylacetat in 5 ml techn. Methanol

wurden bei 0 °C 100 mg Kaliumcarbonat zugegeben. Man rührte bei dieser Temperatur 40 min weiter. Danach verdünnte man mit 20 ml Dichlormethan, wusch mit 1N H₂SO₄ und Wasser. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Man kristallisierte das Produkt aus Benzol um.

Ausbeute: 85%

Schmp.: 95-96 °C

IR(CHCl₃): 3570, 3300, 3040, 2940, 2860, 1630, 1600, 1490,
1450, 1400, 1360, 1240, 1160, 1110 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 1.52 (s,9H); 1.64 (m,5H); 1.78 (m,2H); 2.0 (m,2H);
2.25 (s,3H); 3.32 (m,1H); 3.61 (d,2H, J = 5.5 Hz);
3.96 (m,2H); 4.19 (m,1H); 6.83 (d,1H, J = 8 Hz);
6.93 (t,1H, J = 8 Hz); 7.15 (t,1H, J = 8 Hz); 7.24
(d,1H, J = 8 Hz)

MS: m/z = 333, 318, 258, 172, 116, 86, 72 (100%), 57, 43,

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der O-Glycosid-Derivate des Penbutolols

Zu einer Lösung von 1 mmol 13 o. 14, 400 mg (1.4 mmol) Penbutolol 64 in 20 ml trockenem Dichlorethan wurden 3 g zerriebenes Molekularsieb (4Å) gegeben. Danach wurde bei gutem Rühren und unter Feuchtheitsausschluß (Schutzgas Argon) mit Hilfe einer Spritze 335 mg (0.3 ml, 1.5 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zugegeben. Man rührte bei 80 °C unter Argon so lange, bis dünnschichtchromatographisch keine Veränderung des Reaktionsgemisches nachweisbar war (bei 13 - 4 h bei 14 - 8h). Danach verdünnte man mit 20 ml Dichlormethan, das Molekularsieb wurde abfiltriert und das Filtrat mit NaHCO₃-Lösung und

Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde vor dem Kristallisieren säulen-chromatographisch gereinigt.

[(2S)-1-tert-Butylamino-3-(2-cyclopentylphenoxy)-isopropyl]-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid 67

Ausbeute: 60%

Schmp.: 78-86 °C (aus CCl_4/PE)

IR(CCl_4): 3500, 3040, 2940, 2850, 2780, 1745, 1590, 1490, 1445, 1370, 1290, 1240, 1160, 1030, 900 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = (Die Numerierung ist aus der Formel 67 in Kap. 2.3.3. entnommen) 1.42 (s,9H); 1.6 (m,4H); 1.70 (s,3H); 1.80 (m,2H); 1.97 (s,3H); 2.00 (m,2H), 2.05 (s,3H); 2.11 (s,3H); 3.09 [m,1H, (1'-H_a)]; 3.25 [m,1H (1'''-H)]; 3.32 [m,1H (1'-H_b)]; 3.94 [m,1H (5-H)]; 4.05 [m,1H (3'-H_a)]; 4.15 [m, (3'-H_b)]; 4.36 [m,2H (6-H)]; 4.60 [m,1H (2'-H)]; 4.79 [d,1H (1-H), J = 9.5 Hz]; 4.98 [t,1H (2-H), J = 9.5 Hz]; 5.10 [t,1H (4-H), J = 9.5 Hz]; 5.18 [t,1H (3-H), J = 9.5 Hz]; 6.74 [d,1H (6''-H), J = 8.5 Hz]; 6.94 [t,1H (4''-H), J = 8.5 Hz]; 7.12 [t,1H (5''-H), J = 8.5 Hz]; 7.21 [d,1H (3''-H), J = 8.5 Hz]

MS: m/z = 606 (M - CH_3)⁺, 333, 318, 303, 288, 201, 159, 133, 112, 86 (100%), 70, 57, 43

[(2S)-1-tert-Butylamino-3-(2-cyclopentylphenoxy)-isopropyl]-2,3,4-tri-

O-acetyl-β-D-glucopyranosiduronsäure-methylester 68

Ausbeute: 50%

Schmp.: 70-76 °C (aus CCl₄/PE)

IR(CCl₄): 3500, 3130, 3040, 2960, 2870, 1760, 1600, 1490,
1445, 1380, 1290, 1230, 1170, 1090, 1045, 1030,
980, 885 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = (Die Numerierung ist aus der Formel 68 in Kap.
2.3.3. entnommen) 1.50 (s,3H); 1.6 (m,4H); 1.7
(m,2H); 1.80 (s,3H); 2.00 (m,2H); 2.02 (s,3H); 2.06
(s,3H); 3.14 [m,1H (1'-H_a)]; 3.26 [m,1H (1'''-H)];
3.35 [m,1H (1'-H_b)]; 3.74 (s,3H); 4.02 [m,1H
(3'-H_a)]; 4.09 [m,1H (3'-H_b)]; 4.30 [d,1H (5-H),
J = 9.5 Hz]; 4.68 [m,1H (2'-H)]; 4.83 [d,1H (1-H),
J = 9.5 Hz]; 5.08 [t,1H (2-H), J = 9.5 Hz]; 5.11
[t,1H (4-H), J = 9.5 Hz]; 5.29 [t,1H (3-H), J =
9.5 Hz]; 6.75 [d,1H (6''-H), J = 8.5 Hz]; 6.96
[t,1H (4''-H), J = 8.5 Hz]; 7.14 [t,1H (5''-H),
J = 8.5 Hz]; 7.24 [d,1H (3''-H), J = 8.5 Hz]

MS: m/z = 607 (M)⁺, 592, 532, 472, 446, 386, 317, 302, 274,
257, 215, 201, 197, 155, 127, 86 (100%), 70, 60,
58, 44

C ₃₁ H ₄₅ NO ₁₁ (607,68)	Ber.	C 61,27	H 7,46	N 2,31
	Gef.	C 61,0	H 7,1	N 2,3

[(2S)-1-tert-Butylamino-3-(2-cyclopentylphenoxy)-isopropyl]-β-D-gluco-
pyranosiduronsäure-innersalz 69

Zu einer Lösung von 300 mg (0.5 mmol) 68 in 5 ml Ethanol wurden 700 mg (2.2 mmol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ gegeben, danach wurde 5 Std. lang bei RT gut gerührt. Anschließend wurde 10 proz. H_2SO_4 bis pH den Wert 6.5 erreichte, zugetropft. Das Gemisch wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und 15 min zentrifugiert (3000U/min). Nach Dekantieren wurde der Rückstand erneut in gleicher Weise mit 15 ml Dichlormethan behandelt, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und i.Vak. eingengt. Danach wurden 20 ml Wasser zu dem Rückstand gegeben und mit 20 ml Dichlormethan von den organischen Verunreinigungen befreit. Zu der Wasserphase wurden 20 ml Dichlormethan und 3-4 ml Ethanol, daß das Produkt aus der wässrigen Phase verdrängt, gegeben. Die organische Phase wurde abdekantiert und der Wasserrückstand erneut in gleicher Weise behandelt. Die vereinigten Dichlormethan-Extrakte wurden mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingengt. Das Innersalz 69 war dünnschicht-chromatographisch sauber isoliert.

Ausbeute: 75%

Schmp.: 236-238 °C (Zers.)

IR(KBr-Preßling): 3400, 2960, 2870, 1600, 1490, 1445,
1410, 1390, 1290, 1240, 1160, 1060,
750 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ = (nach Deuterium-Austausch) 1.30 (s,9H);
1.55 (m,4H); 1.73 (m,2H); 1.95 (m,2H);
3.05-3.38 (m,7H); 4.08 (m,2H); 4.32
(m,1H); 4.45 [d,1H (1-H), $J_{1,2} = 9.5 \text{ Hz}$];
6.92 (m,2H); 7.18 (m,2H)

Chlormethylmethylether

Zu einer Lösung von 140 ml technischem Formalin und 70 ml Methanol wurde bei 0 °C und unter kräftigem Rühren 4 h ein HCl-Strahl durchgeblasen. Es bildete sich eine Chlormethylmethylether-Schicht, die nach der Reaktion mit Hilfe eines Scheidungstrichters von der Wasserphase getrennt wurde. Das Rohprodukt wurde durch Destillation gereinigt.

Ausbeute: 70%

Siedepunkt: 58-60 °C (760 mm Hg)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 3.83 (s,3H); 5.98 (s,2H)

Methoxymethyldiphenylphosphinoxid 70

Eine Lösung von 48 g (0.18 mol) Triphenylphosphin und 16.1 g (0.2 mol) Chlormethylmethylether in 120 ml trockenem Benzol wurde bei 50-60 °C 96 Std. lang gerührt. Es bildeten sich weiße, flockige Kristalle, die abfiltriert und mit Ether gewaschen 61 g Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid geben. Das Phosphoniumsalz wurde mit 30 proz. NaOH erhitzt, wobei das gebildete Benzol durch Destillation abgetrennt wurde. Als sich kein Benzol mehr abschied ließ man das Reaktionsgemisch auf RT erkalten. Es wurde dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde aus Essigsäure-ethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 90%

Schmp.: 114-116 °C

$^1\text{H-NMR}$: δ = 3.42 (s,3H); 4.19 (d,2H, $J_{\text{PH}} = 7 \text{ Hz}$), 7.3-8 (m,10H)

Methyl-2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranosid

Zu einer Suspension von 30 g (0.2 mol) D-Arabinose und 15 g Drierite in 500 ml abs. Methanol wurden 4.5 ml konz. H_2SO_4 zugetropft und das Reaktionsgemisch 6 h bei RT gerührt. Danach wurden 10 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ zugegeben und das Reaktionsgemisch abfiltriert. Nach Einengen i.Vak. wurde der schwerfließende Sirup in 600 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 40 g Drierite, 160 g Kaliumhydroxid und 180 ml Benzylbromid wurde 12 Std. lang unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde abfiltriert und das Reaktionsgemisch i.Vak. eingengt. Das Anomeren-Gemisch wurde ohne Reinigung in die nächste Reaktion eingeführt. Eine kleine Menge wurde säulenchromatographisch in α - und β -Anomere, deren Struktur spektroskopisch gesichert wurde, getrennt.

β -Anomer: $\text{IR}(\text{CCl}_4)$: 3040, 2900, 1490, 1440, 1360, 1300, 1190, 1100, 1030, 940, 900, 690 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 3.31 (s,3H); 3.55 m,2H (5-H; 5'-H); 4.08 m,3H (2-H; 3-H; 4-H); 4.55 (s,2H); 4.64 (s,4H); 4.74 ,1H (1-H), J = 4 Hz; 7.25-7.39 (m,15H)

α -Anomer: $\text{IR}(\text{CCl}_4)$: identisch mit dem Spektrum des β -Anomeren

$^1\text{H-NMR}$: δ = 3.55 (s,3H); 3.61 m,2H (5-H; 5'-H); 3.89 [dd,1H (3-H), $J_{2,3}$ = 2.9 Hz, $J_{3,4}$ = 6.7 Hz]; 4.00 [d,1H (2-H), $J_{2,3}$ = 2.9 Hz]; 4.22 [q,1H (4-H), $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 6.7 Hz]; 4.43-4.58 (m,6H); 4.94 [s,1H (1-H)]; 7.24-7.39 (m,15H)

2,3,5-Tri-O-benzyl-D-arabinofuranose 71

Das Rohprodukt aus der vorigen Reaktion wurde in 400 ml Eisessig gelöst und es wurden 60 ml 6N HCl zugetropft und danach 2 Std. bei 70 °C gerührt. Es wurde i.Vak. bis auf 1/3 des Volumens reduziert und man verdünnte mit 1.5 l Eis-Wasser-Mischung. Man bewahrte es 12 Std. bei 4 °C im Kühlschrank auf und danach wurde die Wasserschicht von der zum Teil kristallinen Masse abdekantiert. Das Rohprodukt wurde in 200 ml Dichlormethan gelöst, mit kalter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der Sirup kristallisierte aus Cyclohexan aus.

Ausbeute: 50%

Schmp.: 87-89 °C

IR(CHCl₃): 3590, 3500, 3060, 3000, 2900, 2850, 1490, 1450,
1360, 1230, 1090, 1040, 1020, 900, 690 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = (nach Deuterium-Austausch) 3.48-3.65 (m, 2H);
3.95-4.17 (m, 3H); 4.43-4.68 (m, 6H); 5.32 [d, 1-H
(d-Anomer), J = 5 Hz]; 5.38 [s, 1-H (β-Anomer)];
7.25-7.4 (m, 5H)

(5E)- und (5Z)-(2R,3R,4R)-6-Methoxy-1,3,4-tribenzyloxy-5-hexen-2-ol

73a und 73b

Zu einer Lösung von 246 mg (1 mmol) Methoxymethyldiphenylphosphinoxid 70 in 2.5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden bei -78 °C unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) 128 mg (2 mmol, 1.3 ml) 1,6M tert-Butyllithium-Lösung in Hexan zugetropft. Nach 15 min wurde zu der gebildeten orange-roten Suspension eine Lösung von 378 mg (1 mmol) 71 in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Man rührte noch

2.5 Std. bei 0 °C und danach wurden 3 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zuge-
tropft und man extrahierte dreimal mit je 10 ml Dichlormethan und die
vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und i.Vak.
eingengt. Ohne weitere Reinigung wurde das Phosphin-Addukt 72 (90%
Ausbeute) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran mit 160 mg (4 mmol)
Kaliumhydrid gemischt und bei 50 °C 1 Std. lang gerührt. Das Reaktions-
gemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit NH₄Cl-Lösung und Wasser
gewaschen und i.Vak. eingengt. Die Ausbeute war quantitativ und beide
Isomere wurden säulenchromatographisch getrennt (Z:E = 2:1).

(Z)-73: IR(CCl₄): 3590, 3460, 3060, 3020, 2930, 2850, 1660,
1490, 1250, 1080, 1030, 720, 690 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 3 (breit,1H); 3.58 (s,3H); 3.65 (m,2H);
4.04 (m,1H); 4.48-4.73 (m,8H); 6.17 (d,
1H, J = 6.3 Hz); 7.2-7.35 (m,15H)

(E)-73: IR(CCl₄): 3590, 3490, 3060, 3020, 2930, 2850, 1640,
1490, 1450, 1210, 1160, 1070, 1030, 940,
720, 690 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 3 (breit,1H); 3.53 (s,3H); 3.62 (m,2H);
3.96-4.1 (m,2H); 4.3-4.65 (m,5H); 4.85
(dd,1H, J_{1,2} = 13 Hz, J_{2,3} = 10 Hz); 6.45
(d,1H, J_{1,2} = 13 Hz); 7.2-7.35 (m,15H)

Versuch Methyl-3,4,6-tri-O-Benzyl-D-glycosid aus (E)-73 oder (Z)-73 darzustellen

Zu einer Lösung von 406 mg (1 mmol) (E)-73 bzw. (Z)-73 in 8
ml Dichlormethan wurde bei 0 °C 0.2 g (1 mmol) 85 proz. m-Chlorper-
benzoesäure (suspendiert in 2.5 ml Dichlormethan) zugetropft. Man rührte

noch 4 Std. bei dieser Temperatur weiter. Danach wurde 1 ml gesättigte Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in Wasser zugegeben, mit eiskalter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingengt. Das Rohprodukt war eine weiße, gummiartige Masse, die am Start blieb, wenn dünnschichtchromatographisch mit dem Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt} = 4:1$ getestet wurde und hatte offensichtlich oligomeren Charakter.

3,4-Di-O-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enituronsäure-methylester 84

Zu einer Suspension von 4.5 g (25 mmol) (+)-D-Glucofuranurono-6,3-lacton 51 in 25 ml absol. Methanol wurden 0.04 g (1.7 mmol) Natrium-methylat gegeben, danach wurde 1 Std. lang bei RT gut gerührt. Anschließend wurde das Methanol i.Vak. abdestilliert und der Rückstand in 16.5 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Man tropfte langsam 0.08 ml Perchlorsäure, gelöst in 5 ml Essigsäureanhydrid, zu, wobei die Temperatur niemals über 40°C ansteigen darf und rührte noch 12 Std. bei RT. Nach erneuter Zugabe von 0.025 ml Perchlorsäure, gelöst in 2 ml Essigsäureanhydrid, wurde das Reaktionsgemisch noch 6 Std. bei RT gerührt. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wurde mit äquimolarer Menge absol. Methanol (4.9 ml; 0.12 mol) in Essigsäure und Essigsäuremethylester zersetzt. Danach wurde unter kräftigem Rühren bei 0°C 25.6 ml einer 40 proz. Lösung von HBr (15 g; 0.185 mol HBr) in Eisessig zúgetropft und 24 Std. bei 0°C weiter gerührt. Das nicht reagierte HBr wurde mit 12.5 g (0.162 mol) Ammonium-acetat, gelöst in 22 ml H_2C , als Ammoniumbromid abgefangen und danach wurden unter gutem Rühren bei 0°C 9 g Zink-Pulver zugegeben und noch 5 Std. lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Hilfe einer Nutsche abfiltriert und der feste Rückstand wurde fünfmal mit je 40 ml Dichlormethan kurz gerührt und erneut ab-

filtriert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit eiskalter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde aus Isopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 72%

Schmp.: $87-90^\circ \text{C}$

IR(CHCl_3): 1745, 1640, 1430, 1370, 1210, 1100, 1030, 960,
890 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 2.02 (s,3H); 2.14 (s,3H); 3.83 (s,3H); 4.85 [m, 1H (5-H)]; 5.05 [m,2H (2-H u. 3-H)]; 5.42 [m,1H, (4-H)]; 6.69 [d,1H (1-H), $J_{1,2}$ = 3.5 Hz]

MS: m/z = 199 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_3$) $^{+}$, 198 ($\text{M} - \text{HOAc}$) $^{+}$, 139, 97,
81, 43

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_7$ (258,23)	Ber.	C 51,16	H 5,47
	Gef.	C 51,3	H 5,2

3,4-Di-O-pivaloyl-1,5-anhydro-2-de oxy--D-arabino-hex-1-enituronsäure-methylester 85

Zu 13.6 g (25 mmol) 53 wurden unter kräftigem Rühren bei 0°C 25.6 ml einer 40 proz. Lösung von HBr (15 g; 0.185 mol, HBr) in Eisessig zugetropft und 12 Std. bei RT weitergerührt. Das überschüssige HBr wurde mit 12.5 (0.162 mol) Ammoniumacetat, gelöst in 22 ml H_2O , gepuffert und danach wurden unter Rühren bei 0°C 9 g Zink-Pulver gegeben und noch 12 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Hilfe einer Nutsche abfiltriert und der feste Rückstand wurde fünfmal mit je 40 ml Dichlormethan kurz gerührt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit eiskalter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak.

eingengt. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:	88%
Schmp.:	83-86 °C
IR(CHCl ₃):	3020, 2960, 2860, 1755, 1725, 1645, 1480, 1460, 1440, 1395, 1365, 1280, 1135, 1030, 955, 890, 850 cm ⁻¹
¹ H-NMR (80 MHz): δ =	1.16 (s,9H); 1.22 (s,9H); 3.82 (s,3H); 4.78 [d,1H (5-H), J _{4,5} = 4 Hz]; 5.02 [m,2H (2-H u. 9-H)]; 5.41 [m,1H (4-H)]; 6.65 [m,1H (1-H)]
MS: m/z =	241 (M - OPiv) ⁺ , 181, 139, 97, 85, 81, 57 (100%)

1-O-m-Ch'orbenzoyl-3,4-di-O-acetyl-β-D-glucopyranuronsäure-methylester 86

Zu einem Gemisch von 285 mg (1 mmol) 84, 1.5 g zerriebenes Molekularsieb (4Å) und 110 mg (1.3 mmol) NaHCO₃ in 2.5 ml trockenem Chloroform wurden bei 0 °C unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) 200 mg (1 mmol) 85 proz. m-Chlorperbenzoesäure (suspendiert in 2 ml trockenem Chloroform) zugetropft. Man rührte noch 2.5 Std. bei dieser Temperatur weiter. Danach verdünnte man mit 20 ml Dichlormethan und zentrifugierte 10 min (3000U/min). Nach Dekantieren wurde der Rückstand erneut in gleicher Weise mit 20 ml Dichlormethan behandelt, die vereinigten organischen Phasen wurden danach i.Vak. eingengt. Man kristallisierte aus Isopropylether um.

Ausbeute:	73%
Schmp.:	93-95 °C

IR(CCl₄): 3600, 3450, 3040, 2920, 1730, 1580,
1420, 1370, 1240, 1190, 1060, 1030, 980,
900 cm⁻¹

¹H-NMR (80 MHz): δ = 2.07 (s,3H); 2.15 (s,3H); 3.72 (s,3H);
3.85 (m,1H); 4.18 (m,1H); 5.1-5.4
(m,2H); 6.00 [d,1H (1-H), J_{1,2} = 8.5 Hz]
7.4-8.1 (m,4H);

1-Brom-1-deoxy-3,4-di-O-pivaloyl-α-D-glucopyranuronsäure-methylester 93

Zu einer Lösung von 684 mg (2 mmol) 85 in 2.5 ml trockenem Dichlormethan wurden unter Feuchtigkeitsausschluß (Schutzgas Argon) bei 0 °C 400 mg (2 mmol) 85 proz. m-Chlorperbenzoesäure (suspendiert in 4 ml trockenem Dichlormethan) zugetropft. Man rührte noch 6 Std. bei dieser Temperatur weiter. Danach wurden 2 ml einer 40 proz. Lösung von HBr in Eisessig zugetropft und 12 Std. bei RT weiter gerührt. Nach Einengen i.Vak. löste man den Rückstand in 20 ml Dichlormethan, wusch mit eiskalter NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknete mit MgSO₄, dampfte i.Vak. ein und kristallisierte aus Tetrachlorkohlenstoff/n-Hexan um.

Ausbeute: 71%

Schmp.: 107-109 °C

IR(CCl₄): 3525, 3020, 2950, 2860, 1740, 1475,
1455, 1435, 1395, 1365, 1275, 1155,
1120, 1030, 1000, 955, 890 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 1.20 (s,9H); 1.23 (s,9H); 2.33 (breit,1H),
3.72 m,1H (2-H) ; 3.76 (s,3H); 4.56
[d,1H (5-H), J_{4,5} = 10 Hz]; 5.26 [t,1H
(4-H), J_{3,4} = J_{4,5} = 10 Hz]; 5.41 [t,1H

$$(3\text{-H}), J_{2,3} = J_{3,4} = 10 \text{ Hz}; 6.56 [\text{d}, 1\text{H} (1\text{-H}), \\ J_{1,2} = 4.5 \text{ Hz}]$$

1-Fluor-1-deoxy-3,4- α -O-pivaloyl- β -D-glucopyranuronsäure-methylester 94

Zu einer Lösung von 440 mg (1 mmol) 93 in 3 ml trockenem Benzol wurden unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß 145 mg (1.14 mol) Silberfluorid in einer Portion gegeben und 12 Std. weiter gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert und der grau-weiße Rückstand dreimal mit je 5 ml trockenem Benzol gewaschen. Die vereinigten Benzolphasen wurden i.Vak. eingeeengt und das Rohprodukt wurde aus Tetrachlorkohlenstoff/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 66%

Schmp.: 101-104 °C

IR(CCl_4): 3480, 3020, 2950, 2850, 1740, 1480, 1455, 1440, 1395, 1365, 1275, 1155, 1120, 1030, 1000, 960, 890 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1.17 (s, 9H); 2.20 (s, 9H); 2.89 (breit, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.82 [m, 1H (2-H)]; 4.23 [d, 1H (5-H), $J_{4,5} = 9 \text{ Hz}$]; 5.10 [t, 1H (3-H), $J_{2,3} = J_{3,4} = 9 \text{ Hz}$]; 5.34 [dd, 1H (1-H), $J_{1,2} = 7 \text{ Hz}$, $J_{\text{F-H}} = 51 \text{ Hz}$]; 5.37 [t, 1H (4-H), $J_{2,4} = J_{4,5} = 9 \text{ Hz}$]

$^{13}\text{C-NMR}$: (d_6 -Aceton, ^1H -rauschenkoppelt, in ppm)

177.5 (s);

170.0 (s);

167.9 (s)

110.0 (d), $|^1J_{\text{CF}}| = 216 \text{ Hz}$; 1-C

74.1 (s);

Piv-CO₂-

-CO₂Me

4-C

73.2 (d), $ ^3J_{CF} = 18 \text{ Hz};$	3-C
72.4 (d), $ ^3J_{CF} = 18 \text{ Hz};$	5-C
71.5 (d), $ ^2J_{CF} = 68 \text{ Hz};$	2-C
52.9 (s);	O- <u>CH</u> ₃
39.3 (s);	Me <u>3</u> C-CO ₂
27.4 (s);	(H <u>3</u> C) ₃ C-CO ₂

MS: m/z = 377 (M - H)⁺, 317, 261, 215, 143, 85, 57 (100%),

41

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enit (3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal) 96

Zu 9.75 g (25 mmol) 13 wurden bei 0 °C bei kräftigem Rühren 25.6 ml einer 40 proz. Lösung von HBr (15 g, 185 mmol) HBr in Eis-essig zugetropft und 12 Std. bei 0 °C weiter gerührt. Das überschüssige HBr wurde mit 12.5 g (162 mmol) Ammoniumacetat, gelöst in 22 ml H₂O zersetzt und danach wurde unter gutem Rühren bei 0 °C 9 g Zink-Pulver gegeben und noch 5 Std. lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert und der feste Rückstand wurde fünfmal mit je 10 ml Dichlormethan kurz gerührt und erneut abfiltriert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit eiskalter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde in absol. Ethanol gelöst und mit Petrolether bis zur Trübung versetzt. Nach 24 Std. Stehen bei 4 °C wurden die gebildeten Kristalle gesammelt und aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 80%

Schmp.: 53-54 °C

IR(CCl₄): 3080, 2960, 1750, 1640, 1380, 1250, 1220, 1150,

1075, 1050, 1030, 970, 910 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 2.05 (s,3H); 2.08 (s,3H); 2.10 (s,3H); 4.18-4.28 [m,2H (5-H) u. (6'-H)]; 4.40 [dd,1H (6'-H), $J_{6',6''} = 14 \text{ Hz}$]; 4.84 [dd,1H (2-H), $J_{1,2} = 6.5 \text{ Hz}$, $J_{2,3} = 3.2 \text{ Hz}$]; 5.22 [t,1H (4-H), $J_{3,4} = J_{4,5} = 6.6 \text{ Hz}$]; 5.33 [m,1H (3-H)]; 6.42 [dd,1H (1-H), $J_{1,3} = 1.4 \text{ Hz}$]

MS: m/z = 213 (M - OAc) $^{+}$, 199, 170, 153, 152, 139, 128, 110, 97 (80%), 86, 81, 43 (100%)

1-Hydroperoxy-4-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-2-hexenopyranuronsäure-methylester 97

Zu einer Lösung von 774 mg (3 mmol) 84 und 132 mg (3.3 mmol) 85proz. Wasserstoffperoxid in 6 ml Dioxan wurde bei 0 °C unter Rühren 46 mg (1 mmol) 98 proz. Ameisensäure gegeben und 12 Std. bei dieser Temperatur weiter gerührt. Danach wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit 25 ml H_2O gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 76%

Schmp.: 63 °C (Zers.)

IR(CCl_4): 3520, 3380, 3060, 2960, 2860, 1725, 1650, 1375, 1230, 1120, 1090, 1040, 970 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 2.13 (s,3H); 3.77 (s,3H); 4.61 [s,1H (5-H)]; 5.56 [d,1H (1-H), $J_{1,2} = 3 \text{ Hz}$]; 5.68 [d,1H (4-H), $J_{3,4} = 5 \text{ Hz}$]; 6.01 [dd,1H (2-H), $J_{2,3} = 10 \text{ Hz}$]; 6.20 [dd,1H (3-H) ; 10.03 (breit,1H)]

MS: $m/z = 214 (M - H_2O)^{+}$, $199 (M - HO_2)^{+}$, 149, 43 (100%)

Cl, $m/z = 233 (M + H)^{+}$, bei Reaktandgas Isobutan

$m/z = 250 (M + NH_4)^{+}$, bei Reaktandgas Ammoniak

$C_9H_{12}O_4$ (232,19) Ber. C 46,55 H 5,21

Gef. C 46,3 H 5,0

1-Hydroperoxy-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-2-hexenopyranose 98

Zu einer Lösung von 272 mg (1 mmol) 96 und 44 mg (1.1 mmol)

85 proz. Wasserstoffperoxid in 3 ml Dioxan wurde unter Rühren 1 Tropfen konz. H_2SO_4 gegeben und 12 Std. bei RT weiter gerührt. Danach wurde mit 10 ml Dichlormethan verdünnt, mit 10 ml H_2O gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 72%

Zustand: farbloses Öl

IR(CCl_4): 3530, 3350, 3050, 2960, 2855, 1940, 1640, 1370, 1225, 1120, 1050, 980, 870 cm^{-1}

1H -NMR: $\delta = 2.10$ (s,3H); 2.13 (s,3H); 4.18 [dd,1H ($6'$ -H), $J_{6',6''} = 13$ Hz, $J_{5,6'} = 6$ Hz]; 4.4 [m,2H (5-H u. $6''$ -H)]; 5.55 [d,1H (1-H), $J_{1,2} = 4$ Hz]; 5.62 [d,1H (4-H), $J_{3,4} = 5$ Hz, $J_{4,5} = 0$ Hz]; 5.98 [dd,1H (2-H), $J_{2,3} = 9$ Hz]; 6.15 [dd,1H (3-H)]; 9.75 (breit,1H)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) K.Igarashi, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **34**, 243 (1977)
- 2) H.Schiff, Ann. Chem. Pharm., **140**, 123 (1866); ebenda **154**, 30 (1870)
- 3) B.Sorokin, Ber., **19**, 513 (1886); J. Chem. Soc., **50**, 526 (1886);
J. Russ. Phys.-Chem. Soc., Chem. Dt., **1**, 377, (1887); J. Chem. Soc.,
54, 807 (1887); J. prakt. Chem., **37**, 291 (1888)
- 4) M.Frèrejacque, Compt. rend., **207**, 638 (1938); E.Mitts und R.Hixon,
J. Am. Chem. Soc., **66**, 483 (1944); Y.Inoue, K.Onodera, J.Shishiyama
und S.Kitaoka, J. Agr. Chem. Soc. Japan, **26**, 329 (1952), (Chem.
Abstracts, **48**, 2003)
- 5) R.Kuhn und R.Ströbele, Ber., **70**, 773 (1937)
- 6) T.Sabalitschka, Ber. deut. pharm. Ges., **31**, 439 (1921), (Chem.
Abstracts, **16**, 2009)
- 7) G.Hilbert, T.Johnson, J. Am. Chem. Soc., **52**, 4489 (1930); G.Hilbert
und C.Rist, J. Biol. Chem., **117**, 371 (1937); G.Hilbert, J. Am. Chem.
Soc., **59**, 330 (1937); D.Visser et al., ebenda **70**, 1926 (1948); K.Onodera
und H.Fukumi, Agr. Biol. Chem., **27**, 526 (1963); G.Hilbert und E.Jansen,
J. Am. Chem. Soc., **58**, 60 (1936); C.Stevens und K.Nagarajan, J. Med.
Pharm. Chem., **5**, 1124 (1962); T.Kishikawa et al., Chem. Pharm. Bull.,
14, 1354 (1966)
- 8) U.Niedballa und H.Verbrüggen, Angew. Chem., **82**, 449 (1970); ebenda
87, 417 (1975); J. Org. Chem., **39**, 3654, 3660, 3664, 3668, 3673 (1974)
- 9) G.Bollenback, J.Long, D.Benjamin und J.Lindquist, J. Am. Chem. Soc.,
77, 3310 (1955)
- 10) J.F.Klebe und J.B.Bush,Jr., Intern. Symp. Organosilicon Chem., Sci.
Commun., Prague 1965, 328 (Chem. Abstracts, **66**, 8731g); J.F.Klebe,
Acc. Chem. Res., **3**, 299 (1970)

- 11) S.Matlin, P.Sammes und R.Upton, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1979**, 2478
- 12) L.Birkofer, H.Dickopp und S.Majlis, Ber., **102**, 3094 (1969)
- 13) V.F.Mironov, V.D.Kozyukov und G.I.Orlov, J. Gen. Chem. USSR, **51**, 1555 (1981)
- 14) C.H.Yoder, W.C.Copenhafer und B.Du Beshter, J. Am. Chem. Soc., **96**, 4283 (1974)
- 15) H.Meerwein, Org. Syntheses, Coll. Vol., **5**, 1080
- 16) S.Hanessian, Tet. Lett., **1967**, 1549
- 17) H.S.Isbell und H.L.Flush, Methods Carbohydr. Chem., **8**, 255 (1980)
- 18) R.Mahrwald und G.Wagner, Pharmazie, **35**, 587 (1980)
- 19) M.Kuranari, Yakugaku Zasshi, **81**, 1189 (1961), (Chem. Abstracts, **56**, 6077i)
- 20) T.Kishikawa und H.Yuki, Chem. Pharm. Bull., **14**, 1360 (1966)
- 21) A.F.Crowther und L.H.Smith, J. Med. Chem., **11**, 1009 (1968)
- 22) A.F.Crowther, R.Howe und L.H.Smith, J. Med. Chem., **14**, 511 (1971)
- 23) C.Kaiser, T.Jen, E.Garvey, W.Bowen, D.Colella und J.Wardell, Jr., J. Med. Chem., **20**, 687 (1977)
- 24) M.Ikehara und H.Tada, Chem. Pharm. Bull., **11**, 1102 (1963); R.S. Tipon, J. Org. Chem., **26**, 2462 (1962)
- 25) J.Ide, Yakugaku Zasshi, **85**, 226 (1965), (Chem. Abstracts, **63**, 1849h)
- 26) J.Dockx, Synthesis, **1973**, 441; E.V.Dehmlov, Angew. Chem., **86**, 187 (1974); R.A.Jones, Aldrichimica Acta, **9**, 35 (1976)
- 27) J.P.Ferris, S.Singh und T.A.Newton, J. Org. Chem., **44**, 173 (1979)
- 28) W.Koenigs und E.Knorr, Ber., **34**, 957 (1901); Evans et al., Adv. Carbohydr. Chem., **6**, 41 (1951); R.J.Ferrier, Fortschr. Chem. Forsch., **14**, 389 (1970); H.M.Flowers, Methods Carbohydr. Chem., **6**, 474 (1972); M.Deiter-Juszynski, H.M.Flowers, Carbohydr. Res., **18**, 219 (1971); **23**,

- 41 (1972); **28**, 61 (1973); **30**, 287 (1973); G.Wulff und G.Roehle, Ber., **105**, 1097 (1972); H.Baer et al., Can. J. Chem., **48**, 1302 (1970); A.Knöchel et al., Tet. Lett., **1974**, 551
- 29) H.R.Goldschmid und A.S.Perlin, Can. J. Chem., **39**, 2029 (1961)
- 30) B.Helferich und K.Weis, Ber., **89**, 314 (1956)
- 31) R.Conrow und S.Bernstein, J. Org. Chem., **36**, 863 (1971)
- 32) S.Hanessian und J.Banoub, Carbohydr. Res., **53**, C13 (1977)
- 33) N.K.Kochetkov, A.J.Khorlin und A.F.Bochkov, Tetrahedron, **23**, 693 (1967); N.K.Kochetkov und A.F.Bochkov, Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Comp., **4**, 77 (1971)
- 34) L.V.Backinowski, Y.E.Tsvetkov, N.F.Balan, N.E.Byramova und N.K.Kochetkov, Carbohydr. Res., **85**, 209 (1980)
- 35) A.F.Bochkov und N.K.Kochetkov, Carbohydr. Res., **39**, 355 (1975)
- 36) V.I.Betanelli, M.V.Ovchinnikov, L.V.Bachinowski und N.K.Kochetkov, Carbohydr. Res., **76**, 252 (1979)
- 37) R.Lemieux und W.Shyluk, Can. J. Chem., **31**, 528 (1953)
- 38) T.Ingle und J.Bose, Carbohydr. Res., **12**, 459 (1970)
- 39) S.Hanessian und J.Banoub, Methods Carbohydr. Chem., **8**, 243 (1980)
- 40) K.Houma, K.Nakazima, T.Uematsu und A.Hamada, Chem. Pharm. Bull., **24**, 394 (1976)
- 41) J.Banoub und D.Bundle, Can. J. Chem., **57**, 2085 (1979)
- 42) M.Kiso und L.Anderson, Carbohydr. Res., **72**, C12, C15 (1979)
- 43) G.Magnusson, G.Noori, J.Dahmén, T.Frejd und T.Lave, Acta Chim. Scand., B, **35**, 213 (1981)
- 44) O.Touster und V.Reynolds, J. Biol. Chem., **197**, 863 (1952)
- 45) H.Pelzer, Z. physiol. Chem., **314**, 234 (1959)
- 46) H.Wotiz, E.Smakula, N.Lichtin und J.Leftin, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1704 (1959)

- 47) J.Elce, J.Carpenter und A.E.Kellie, J. Chem. Soc. (C), **1967**, 542
- 48) J.Oehlke, Pharmazie, **34**, 383 (1979)
- 49) H.Kunz und A.Harreus, Liebigs Ann. Chem., **1982**, 41
- 50) J.Vlahov und G.Snatzke, Liebigs Ann. Chem., **1983**, 570
- 51) R.U.Lemieux und J.Stevens, Can. J. Chem., **43**, 1059 (1965)
- 52) M.Matsui und M.Okada, Chem. Pharm. Bull., **18**, 2129 (1970)
- 53) J.A.Thompson und J.E.Hull, Drug Metab. Dispos., **9**, 466 (1981)
- 54) J.Oatis,Jr., J.Baker, J.McCarthy und D.Knapp, J. Med. Chem., **26**, 1687 (1983)
- 55) K.Suzuki und T.Mukaiyama, Chem. Lett., **1982**, 683
- 56) J.Fuhrhop und G.Penzlin; Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials; Verlag Chemie; Weinheim 1983
- 57) E.Corey, Pure & Appl. Chem., **14**, 19 (1967)
- 58) D.Seebach, Angew. Chem., **91**, 259 (1979)
- 59) C.Marvel und P.Porter, Org. Syn., Coll. Vol., **1**, 377 (1941)
- 60) C.Earnshaw, C.Wallis und S.Warren, J. Chem. Soc., Perkin I, **1979**, 3099
- 61) S.Teijima und H.Fletcher,Jr., J. Org. Chem.,**28**, 2999 (1963)
- 62) P.Brigl, Z. physiol. Chem., **122**, 245 (1922)
- 63) E.Hardegger und J.dePascual, Helv. Chim. Acta, **31**, 281 (1948)
- 64) W.Haworth und W.Hickinbottom, J. Chem. Soc., **1931**, 2847
- 65) R.Lemieux, Can. J. Chem., **31**, 949 (1953)
- 66) R.Lemieux und G.Huber, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4118 (1953)
- 67) R.Lemieux und J.Howard, Methods Carbohydr. Chem., **2**, 400 (1963)
- 68) H.Yamaguchi und C.Schnerch, Carbohydr. Res., **81**, 192 (1980)
- 69) H.Arita, T.Ikenaka und Y.Matsushima, J. Biochem. (Tokyo), **69**, 401 (1971)
- 70) S.Sondheimer, H.Yamaguchi und C.Schnerch, Carbohydr. Res.,**74**, 327 (1979)
- 71) M.Sarel-Imber und J.Leibowitz, J. Org. Chem., **24**, 149 (1973); ebenda 1897

- 72) C.Wakselman und L.Wartski, Bull. Soc. Chim. Fr., **1967**, 2242
- 73) J.Decor und G.Descotes, Bull. Soc. Chim. Fr., **1970**, 2370
- 74) L.Birkofer und R.Dutz, Liebigs Ann. Chem., **1957**, 17
- 75) H.Wood,Jr. und H.Fletcher,Jr., J. Am. Chem. Soc., **79**, 3234 (1957)
- 76) S.Barker, J.Brimacombe, A.Foster, D.Whiffen und G.Seifel, Tetrahedron, **7**, 10 (1959)
- 77) J.Havel und K.Chan, J. Org. Chem., **41**, 513 (1976)
- 78) P.Wyss, J.Kiss und W.Arnold, Helv. Chim. Acta, **58**, 1847 (1975)
- 79) Y.Nitta und H.Morita, Yakugaku Zasshi, **81**, 1214 (1961), (Chem. Abstracts, **56**, 4851b)
- 80) I.Borowitz, G.Williams, L.Gross und R.Rapp, J. Org. Chem., **33**, 2013 (1968); A.Frimer, Synthesis, **1977**, 578; N.Schwartz und J.Blumbersg, J. Org. Chem., **29**, 1976 (1964)
- 81) P.Kurath, J.Martin, J.Tadanier, A.Goldstein, R.Egan und D.Dannigan, Helv. Chim. Acta, **56**, 1557 (1973)
- 82) W.Emmons und A.Pagano, J. Am. Chem. Soc., **77**, 89 (1955)
- 83) D.Swern, J.Scaulan und G.Dickel, Org. Syn., Coll. Vol., **4**, 317 (1963)
- 84) K.Sharpless und T.Verhoeven, Aldrichimica Acta, **12**, 63 (1979)
- 85) N.Milas, R.Pekler und O.Mageli, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2322 (1954)
- 86) J.Rebek,Jr. und R.McCready, Tet. Lett., **1979**, 1001
- 87) R.Bach, M.Klein, R.Ryntz und J.Holubka, J. Org. Chem., **44**, 2569 (1979)
- 88) K.Wilberg, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3961 (1953)
- 89) G.Payne, Tetrahedron, **18**, 763 (1962)
- 90) E.vanTamelen und T.Curphey, Tet. Lett., **1962**, 121
- 91) E.vanTamelen und K.Sharpless, ebenda, **1967**, 2655
- 92) E.vanTamelen, Acc. Chem. Res., **1**, 111 (1968)
- 93) S.Torii, K.Uneyama, H.Tanaka, T.Yamanaka, T.Yasuda, M.Ono und Y.Kohmoto, J. Org. Chem., **46**, 3312 (1981)

- 94) R.Ferrier und N.Prasad, J. Chem. Soc. (C), **1969**, 570
- 95) R.Dawe und B.Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1981**, 1180
- 96) G.Garcia-Muñoz, F.DeLasHeras, R.Madroñero und M.Stud, Annales de Quim., **69**, 1335 (1973), (Chem. Abstracts, **80**, 96283v)
- 97) E.Leutzing, T.Meguro, L.Townsend, D.Shuman, M.Schweizer, C.Stewart und R.Robins, J. Org. Chem., **37**, 3695 (1972)
- 98) G.Snatzke, U.Wagner und H.P.Wolff, Tetrahedron, **37**, 349 (1981)
- 99) J.Engel, R.Geiger, G.Snatzke und U.Wagner, Chemiker Ztg., **105**, 85(1981)
- 100) J.Omelańczuk und G.Snatzke, Angew. Chem., **93**, 815 (1981)
- 101) J.Frelek, A.Perkowska, G.Snatzke, M.Tima, U.Wagner und H.P.Wolff, Spectros. Int. J., **2**, 274 (1983)
- 102) J.Frelek und G.Snatzke, Fresenius Z. Anal. Chem., **316**, 261 (1983)
- 103) Vgl. F.A.Cotton und R.A.Walton; Multiple Bonds between Metal Atoms, Wiley, New York, 1982
- 104) M.J.Bennett, F.A.Cotton und R.A.Walton, Proc. Roy. Soc., A **303**, 175 (1968)
- 105) J.A.Bertrand, E.Fujita und D.G.VanDerveer, Inorg. Chem., **19**, 2022 (1980)
- 106) F.A.Cotton, L.R.Falvello und C.A.Murillo, Inorg. Chem., **22**, 382 (1983)
- 107) F.A.Cotton und T.R.Felthouse, Inorg. Chem., **19**, 2347 (1980)
- 108) P.Job, Ann. Chim. Phys., **9**, 113 (1928)

L E B E N S L A U F

Persönliche Daten

Name	Jontscho Vlahov
Geburtsdatum	8. März 1954
Geburtsort	Sofia (Bulgarien)
Konfession	bulgarisch orthodox
Familienstand	Heirat am 30.4.1977 mit Mariana Panajotova Geburt eines Sohnes Radoslav am 13.11.1977
Eltern	Radoslav Vlahov (Dr.) und Maria, geb. Dimtscheva (verstorben)
Beruf des Vaters	Chemiker

Schulausbildung

1961-1968	Allgemeinbildende Schule Anthim I in Sofia
1968-1973	Deutschsprachiges Karl-Liebknecht-Gymnasium Sofia

Hochschulausbildung

15. Okt. 1975	Aufnahme des Chemie-Studiums an der Kliment-Ochridski-Universität Sofia
Jan. 80 - Juni 80	Anfertigung der Diplomarbeit
August 1980	Beendigung des Studiums und Diplom-Urkunde

Beruflicher Werdegang

Okt. 81 - April 84	Beschäftigung als wissenschaftliche Hilfskraft
--------------------	--

